

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Полприл Плюс 5 mg/1,25 mg твърди капсули
Полприл Плюс 5 mg/2,5 mg твърди капсули
Полприл Плюс 10 mg/1,25 mg твърди капсули
Полприл Плюс 10 mg/2,5 mg твърди капсули

Polpril Plus 5 mg/1.25 mg capsules, hard
Polpril Plus 5 mg/2.5 mg capsules, hard
Polpril Plus 10 mg/1.25 mg capsules, hard
Polpril Plus 10 mg/2.5 mg capsules, hard

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20250087188189190
Разрешение №	
BG/MA/MP -	69577-80 / 01-08-2025
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Полприл Плюс 5 mg/1,25 mg: Всяка твърда капсула съдържа 5 mg рамиприл (*ramipril*) и 1,25 mg индапамид (*indapamide*).
Полприл Плюс 5 mg/2,5 mg: Всяка твърда капсула съдържа 5 mg рамиприл (*ramipril*) и 2,5 mg индапамид (*indapamide*).
Полприл Плюс 10 mg/1,25 mg: Всяка твърда капсула съдържа 10 mg рамиприл (*ramipril*) и 1,25 mg индапамид (*indapamide*).
Полприл Плюс 10 mg/2,5 mg: Всяка твърда капсула съдържа 10 mg рамиприл (*ramipril*) и 2,5 mg индапамид (*indapamide*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Полприл Плюс 5 mg/1,25 mg: Твърди желатинови жълти капсули, с надпис 5+1,25 на тялото, съдържимото е бял или почти бял прах или леко сбити агломерати; размер на капсулите – № 3 (с приблизителна дължина 16 mm).

Полприл Плюс 5 mg/2,5 mg - Твърди желатинови капсули, с жълто тяло и оранжево капаче, с надпис 5 +2,5 на тялото, съдържимото е бял или почти бял прах или леко сбити агломерати; размер на капсулите – № 1 (с приблизителна дължина 19,5 mm).

Полприл Плюс 10 mg/1,25 mg - Твърди желатинови капсули, с оранжево тяло и червено капаче, с надпис 10 +1,25 на тялото, съдържимото е бял или почти бял прах или леко сбити агломерати; размер на капсулите – № 1 (с приблизителна дължина 19,5 mm).

Полприл Плюс 10 mg/2,5 mg - Твърди желатинови червени капсули, с надпис 10 +2,5 на тялото, съдържимото е бял или почти бял прах или леко сбити агломерати; размер на капсулите – № 1 (с приблизителна дължина 19,5 mm).



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Полприл Плюс е показан като заместителна терапия за лечение на хипертония при възрастни пациенти, която е контролирана с рамиприл и индапамид, прилагани едновременно в същите дози както в комбинацията, но като отделни лекарствени продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната дневна доза е една капсула от съответното количество на активното вещество.

Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начална терапия.

Преди преминаване към Полприл Плюс пациентите трябва да са контролирани със стабилни дози от отделните продукти, приемани по едно и също време. Дозировката на Полприл Плюс трябва да се базира на дозите на отделните компоненти на комбинацията към момента на преминаване.

Ако по някакви причини се налага коригиране на дозата на някое от активните вещества във фиксираната комбинация (напр. новодиагностицирано заболяване, промяна в състоянието на пациента или поради лекарствено взаимодействие), трябва да се използват отделните компоненти, за да се определи дозировката.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

При пациентите с тежко чернодробно увреждане, лечението е противопоказано.

Пациенти с бъбречно увреждане:

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

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс е между 30-60 ml/min), се е препоръчва лечението да започне с адекватна доза от комбинация.

При пациенти с креатининов клирънс ≥ 60 ml/min, не е необходимо да се коригира дозата. Обичайното медицинско проследяване включва чест контрол на креатинин и калий.

Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4)

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

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на рамиприл и индапамид при деца и юноши, поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Полприл Плюс може да се приема веднъж дневно, за предпочитане сутрин, с достатъчно количество течност (напр. чаша вода).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към други АСЕ инхибитори или към други сулфонамиди, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или при предходен ангиоедем след прием на АСЕ инхибитори или ангиотензин-II-рецепторни антагонисти).



- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5).
- Значителна билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия при един функциониращ бъбрек.
- Второ и трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Кърмене (вж. точка 4.6).
- Полприл Плюс не трябва да се използва при хипотензивни или хемодинамично нестабилни пациенти.
- Едновременната употреба на Полприл 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).
- Едновременната употреба със сакубитрил/валсартан. Лечение с рамиприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната приета доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).
- Тежка увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс под 30 ml/min).
- Чернодробна енцефалопатия или тежко увреждане на чернодробната функция.
- Хипокалиемия.

Поради липса на достатъчен терапевтичен опит, Полприл 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

Свързани с рамиприл:

Специални популации

• *Бременност*

Лечение с АСЕ инхибитори като рамиприл не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитор не се счита за жизнено важно, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат към алтернативни антихипертензивни лечения, които имат установен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е подходящо, трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

• *Пациенти, изложени на особен риск от хипотония*

- *Пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система*

Пациентите със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система са изложени на риск от остро изразено спадане на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция поради АСЕ инхибиране, особено когато АСЕ инхибитор или едновременно приложен диуретик се дава за пръв път или при първо повишаване на дозата.

Значително активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система трябва да се очаква, като е необходимо медицинско наблюдение, включително проследяване на кръвното налягане, например при:

- пациенти с тежка форма на хипертония;
- пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност;
- пациенти с хемодинамично значимо препятствие на входящия или изходящия кръвоток на лявата камера (напр. стеноза на аортната или митралната клапа);
- пациенти с унилатерална стеноза на бъбречната артерия с функциониращ втори бъбрек;
- пациенти със съществуващ или възможен дефицит на течности или сол (включително пациенти на диуретици);
- пациенти с чернодробна цироза и/или асцит;



- пациенти, подложени на сериозна операция или по време на анестезия с вещества, които предизвикват хипотония.

Като цяло, препоръчва се преди започване на лечението да се коригира дехидратацията, хиповолемията или дефицита на сол (при пациенти със сърдечна недостатъчност обаче, тази корективна мярка трябва внимателно да се прецени срещу риска от обемно претоварване).

- *Преходна или персистираща сърдечна недостатъчност след МИ*
- *Пациенти, изложени на риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония*

Началната фаза на лечение изисква специално медицинско наблюдение.

- *Пациенти в старческа възраст*

Вижте точка 4.2.

Операция

Препоръчва се лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, като рамиприл, по възможност да се преустанови един ден преди операцията.

Проследяване на бъбречната функция

Бъбречната функция трябва да се оцени преди и по време на лечението и дозата да се коригира, особено в началните седмици на лечение. Особено внимателно проследяване е необходимо при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Съществува риск от увреждане на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

Свръхчувствителност/ангиоедем

Ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8).

В случай на ангиоедем, приложението на рамиприл трябва да се преустанови.

Веднага трябва да се предприеме терапия по спешност. Пациентът трябва да се държи под наблюдение в продължение на най-малко 12 до 24 часа и да се изпише след пълно отзвучаване на симптомите.

Интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). Тези пациенти са имали коремна болка (със или без гадене или повръщане).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след последната доза рамиприл. Лечение със рамиприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и 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). Трябва да се пристъпва с внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациенти, които вече получават АСЕ инхибитор.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране

При АСЕ инхибиране се повишава вероятността за получаване на анафилактични и анафилактоидни реакции към отрова от насекоми и други алергени и тяхната тежест. Трябва да се има предвид временно преустановяване на приема на рамиприл преди десенсибилизиране.

Хиперкалиемия



АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като те инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено е незначителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Обаче при пациенти с увредена бъбречна функция и/или пациенти, получаващи калиеви добавки (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или ко-тримоксазол, също познат като триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерон или ангиотензин-рецепторни блокери при пациенти над 70 години, пациенти с неконтролиран захарен диабет или пациенти, които приемат други активни вещества, свързани с повишаване на серумния калий или състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза може да настъпи хиперкалиемия.

Калий-съхраняващи диуретици и ангиотензин-рецепторни блокери трябва да се използват с внимание при пациенти, получаващи АСЕ инхибитори и трябва да се проследяват серумния калий и бъбречната функция (вж. точка 4.5).

Хипонатриемия

При някои пациенти, лекувани с рамиприл е наблюдаван Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) и последваща натриемия. При пациенти в старческа възраст и други пациенти с риск от хипонатриемия, се препоръчва редовно проследяване на серумните нива на натрия.

Неутропения/агранулоцитоза

Неутропения/агранулоцитоза, както и тромбоцитопения и анемия, са наблюдавани рядко, като се съобщава също и за потискане на костния мозък. Препоръчва се да се проследява броя на белите кръвни клетки, което ще позволи откриването на евентуална левкопения. Препоръчва се по-често проследяване в началната фаза на лечение и при пациенти с увредена бъбречна функция, болни със съпътстващо колагенно заболяване (напр. лупус еритематозус или склеродермия) и при всички пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, които могат да предизвикат промени в кръвната картина (вж. точки 4.5 и 4.8).

Етнически разлики

АСЕ инхибиторите предизвикват по-висока честота на ангиоедем при чернокожи пациенти отколкото при нечернокожи пациенти.

Както и другите АСЕ инхибитори, рамиприл може да бъде по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи, отколкото при нечернокожи пациенти, вероятно поради по-високата честота на хипертония с ниско рениново ниво при чернокожата хипертензивна популация.

Кашлица

Има съобщения за кашлица при употребата на АСЕ инхибитори. Обикновено кашлицата е непродуктивна, персистираща и отзвучава след преустановяване на терапията. Кашлицата, индуцирана от АСЕ инхибитор, трябва да се има предвид като част от диференциалната диагноза на кашлица.

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

Съществуват доказателства, че едновременната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и понижена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това, двойното блокиране на РААС посредством комбинираната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако терапията с двойно блокиране се счита абсолютно необходима, тя трябва да се провежда само под наблюдението на специалист, като често трябва стриктно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

Свързани с индапамид



Специални предупреждения

В случаите с нарушена чернодробна функция, тиазидни диуретици могат да предизвикат, особено в случаи на нарушен електролитен баланс. В подобни случаи приложението на диуретика трябва да се спре незабавно.

Фотосенсибилизация

Съобщени са случаи на повишена чувствителност към светлина при употреба на тиазид-сродни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението, възникне реакция на повишена чувствителност към светлина, се препоръчва лечението да бъде преустановено. Ако повторно приемане на индапамид се счита за необходимо, се препоръчва изложените части от тялото да се защитят от слънце или изкуствена UVA светлина.

Хороидален излив, силно късогледство и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамиди или сулфонамидни производни лекарства могат да причинят идиосинкратична реакция, което води до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходно късогледство 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 на приема на лекарството възможно най-скоро. Може да се наложи да се обмислят медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват предшестваща алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Водно-електролитен баланс

- Плазмен натрий

Той трябва да бъде измерван преди започване на лечението и на равни интервали по време на лечението. Всяко лечение с диуретици може да доведе до хипонатриемия, понякога с много сериозни последици. Понижението на плазмения натрий отначало може да бъде асимптоматично, поради което редовното му определяне е важно и даже трябва да бъде често при възрастни и болни от цироза пациенти (вж. Точки 4.8 и 4.9). Хипонатриемия с хиповолемия може да причини дехидратация и ортостатична хипотония. Едновременната загуба на хлоридни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са слаби.

- Плазмен калий

Загубата на калий с хипокалиемия е главният риск от използването на тиазидни и сродни диуретици. Рискът от настъпване на хипокалиемия ($< 3,4 \text{ mmol/l}$) трябва да бъде предотвратен при хора с висок риск, например хора в старческа възраст, недохранени и/или третирани с много лекарства, пациенти с цироза, които имат едем и асцит, пациенти с коронарна болест и сърдечна недостатъчност. При тази ситуация хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на дигиталисовите продукти и риска от аритмии.

Индивиди с удължен QT интервал също са рискови, независимо дали произходът е конгенитален или ятрогенен. Хипокалиемията, така както и брадикардията при тях е предразполагащ фактор за настъпване на тежки аритмии, специално потенциално фаталните *torsades de pointes*.

Във всички отбелязани по-горе случаи се изисква по-редовно определяне на калия в плазмата. Първото определяне на плазмения калий трябва да се извърши една седмица след началото на лечението. Установената хипокалиемия трябва да се коригира. Хипокалиемия, установена заедно с ниска серумна концентрация на магнезий, може да не се повлияе от лечението, освен ако серумният магнезий не бъде коригиран.



- *Плазмен магнезий*

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

- *Плазмен калций*

Тиазидните и сродните диуретици могат да понижат екскрецията на калция с урината и да предизвикат леко и транзиторно повишение на плазмения калций. Установената хиперкалциемия може да се дължи на предхождащ недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. Лечението трябва да бъде преустановено преди изследването на паратиреоидната функция.

Кръвна глюкоза

Наблюдението на кръвната глюкоза е важно при диабетиците, особено при наличието на хипокалиемия.

Пикочна киселина

Може да се увеличи тенденцията към пристъпи от подагра при хиперурикемични пациенти.

Бъбречна функция и диуретици

Тиазидните и сродните диуретици са напълно ефективни само когато бъбречната функция е нормална или минимално увредена (плазмен креатинин под 25 mg/l, т.е. 220 μ mol/l при възрастни). При пациенти в старческа възраст плазменият креатинин трябва да бъде оценяван в зависимост от възрастта, теглото и пола.

Хиповолемиата, която е вторична поради загубата на вода и натрий, индуцирани от диуретика в началото на лечението, предизвиква намаление на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на кръвната урея и плазмения креатинин. Тази транзиторна бъбречна недостатъчност няма последствия при индивиди с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.

Спортисти

Трябва да се обърне внимание на спортистите, че този лекарствен продукт съдържа лекарствено вещество, което може да даде положителна реакция при допинг теста.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани комбинации

Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като диализа или хемофилтрация с някои високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактични реакции (вж. точка 4.3). Ако е необходимо такова лечение, трябва да се помисли за използване на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

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

Данните от клиничните изпитвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) при комбинираната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен е свързано с по-висока честота на нежелани събития като хипотония, хиперкалиемия и понижена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Комбинации, които не се препоръчват



Литий: Екскрецията на литий може да бъде намалена от АСЕ инхибиторите и следователно токсичността на лития може да се увеличи. Употребата на рамиприл в комбинация с индапамид и литиеви продукти не се препоръчва, но ако се налага комбиниране, трябва внимателно да се проследява нивото на серумен литий и да се коригира дозата.

Комбинации, които изискват специално внимание

Калий-съхраняващи диуретици калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта Въпреки, че серумният калий обикновено остава в нормални граници, може да настъпи хиперкалиемия у някои пациенти, лекувани с рамиприл. Калий-съхраняващите диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на солта може да доведат до значително повишаване на серумния калий. Трябва да се внимава също, когато рамиприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик, както амилорид. Следователно, комбинацията от рамиприл с по-горе дадените лекарства не се препоръчва. Ако е показана едновременна употреба, те трябва да се употребяват с внимание и често да се мониторира серумният калий.

Циклоспорин

Може да настъпи хиперкалиемия по време на едновременната употреба на АСЕ инхибитори и циклоспорин. Препоръчва се проследяване на калия.

Хепарин

Може да настъпи хиперкалиемия по време на едновременната употреба на АСЕ инхибитори и хепарин. Препоръчва се проследяване на калия.

Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат кръвното налягане (напр. нитрати, трициклични антидепресанти, анестетици, прекомерен прием на алкохол, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): Може да се очаква потенциране на риска от хипотония.

Вазопресорни симпатикомиметици и други вещества (напр. изопротеренол, добутамин, допамин, епинефрин), които могат да намалят антихипертензивния ефект на рамиприл: Препоръчва се проследяване на кръвното налягане.

Алопуринол, имunosупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които могат да променят броя на кръвните клетки: Повишена вероятност от появата на хематологични реакции (вж. точка 4.4).

Антидиабетни средства, включително инсулин: Може да възникнат хипогликемични реакции. Препоръчва се проследяване на нивата на глюкозата в кръвта.

Нестероидни противовъзпалителни средства и ацетилсалицилова киселина: може да се очаква намаление на антихипертензивния ефект на рамиприл. Освен това, едновременното лечение с АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и повишаване на калиемията. Комбинацията трябва да се прилага с внимание особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да са добре хидратирани като следва да се проследи бъбречната функция след започване на едновременното лечение, както и периодично след това.

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4). Трябва да се използва с повишено внимание, когато се започва лечението (вж. точка 4.4).

Лекарства, причиняващи Torsades de pointes



- група Ia антиаритмични агенти (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид);
- група III антиаритмични агенти (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- някои антипсихотични средства:
 - фенотиазини (хлорпромазин, циаемеазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин);
 - бензамиди (амисулприд, сулприд, султоприд, тиаприд);
 - бутирофенони (дроперидол, халоперидол);
 - други: бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, сперфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин IV.

Повишен риск от вентрикулни аритмии, особено *torsades de pointes* (хипокалиемията е рисков фактор).

Мониториране на хипокалиемията и корекция, ако е необходимо, преди прилагането на тази комбинация. Клинично, плазмено-електролитно и ЕКГ мониториране.

Да се използват вещества, които нямат недостатък да предизвикват torsades de pointes при наличието на хипокалиемия.

Други продукти, предизвикващи хипокалиемия: амфотерицин В (IV), глюко и минералкортикоиди (системни), тетракозактид, стимулиращи лаксативи: повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект).

Изисква се наблюдение на плазмения калий и да се коригира при необходимост. Трябва да се има предвид при успоредно дигиталисово лечение. Да се използват нестимулиращи лаксативи.

Баклофен: Повишава антихипертензивния ефект. Да се хидратира пациента; да се наблюдава бъбречната функция при започване на лечението.

Дигиталисови продукти: Хипокалиемията и/или хипомагнезиемията предразполагат към токсичните ефекти на дигиталиса. Да се наблюдава плазмения калий, магнезий и ЕКГ и, ако е необходимо, да се приспособи лечението.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

Калийсъхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен): въпреки, че рационални комбинации са от полза за някои пациенти, все пак могат да се появят хипокалиемия или хиперкалиемия (особено при пациенти с диабет или с бъбречна недостатъчност). Трябва да се проследява плазмения калий и ЕКГ, и при необходимост да се преразгледа лечението.

Метформин: риск от лактатна ацидоза, причинена от метформина, поради възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с диуретиците и по-специално бримковите диуретици. Да не се използва метформин, ако плазмения креатинин надвишава 15 mg/l (135 micromol/l) при мъже и 12 mg/l (110 micromol/l) при жени.

Йод-съдържащи контрастни вещества: При наличието на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено когато се използват големи дози йод-съдържащи контрастни средства.

Необходима е рехидратация преди въвеждането на йодирани продукти.

Имипрамин-подобни антидепресанти (трициклични), невролептици: Антихипертензивният ефект и рискът от ортостатична хипотензия се увеличава (адитивен ефект).

Калциеви соли: Рискът от хиперкалциемия се увеличава поради намаленото елиминиране на калций с урината.

Циклоспорин, такролимус: Риск от повишен плазмен креатинин, без каквито и да са промени в циркулиращите нива на циклоспорина, даже и при липса на загуба на соли и вода.



Кортикостероиди, тетракозактид (системно приложение): намаляване на антихипертензивния ефект (задържане на соли и вода, поради действието на кортикостероидите).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Предвид ефектите на отделните съставки в този лекарствен продукт върху бременността и кърменето, Полприл Плюс не се препоръчва през първия триместър на бременността. Полприл Плюс е противопоказан по време на втория и третия триместър от бременността.

Свързани с рамиприл

Употребата на ACE инхибитори не се препоръчва по време на първото тримесечие на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ACE инхибитори е противопоказана по време на второто и третото тримесечие на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първото тримесечие на бременността не са убедителни, но слабо повишение на риска не може да се изключи. Освен ако продължаването на терапията с ACE инхибитор не се счита за жизнено важна, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат към алтернативни антихипертензивни лечения с установен профил на безопасност на употреба при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да се спре незабавно, и ако е подходящо, трябва да се започне алтернативна терапия. Известно е, че експозицията на терапия с ACE инхибитор по време на второто и третото тримесечия индуцира фетотоксичност при човека (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Вж. също точка 5.3). В случай на експозиция на ACE инхибитори от второто тримесечие на бременността се препоръчва ехографско изследване на бъбречната функция и черепа. Кърмачета, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да се наблюдават внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Свързани с индапамид

Липсват или има ограничени данни (по-малко от 300 завършили бременности) от употребата на индапамид при бременни жени. Продължителната тиазидна експозиция през третия триместър на бременността може да намали плазмения обем на майчиния организъм, както и утеро-плацентарния кръвоток, което може да причини фето-плацентарна исхемия и забавяне в 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

Полприл плюс е противопоказан по време на кърмене. Трябва да бъде взето решение дали да бъде прекратено кърменето или да бъде прекратен приема на Полприл Плюс, като се вземе предвид значението на терапията за майката.

Свързани с рамиприл

Поради липса на достатъчно информация относно употребата на рамиприл по време на кърмене (вж. точка 5.2), приложението на рамиприл не се препоръчва и за предпочитане е по време на кърмене да се прилагат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност, особено при кърмене на новородено или недоносено дете.

Свързани с индапамид



Няма достатъчно информация за екскретирането 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 в периода на кърмене са свързани с намаляване или дори спиране на отделянето на кърма.

Индапамид не се препоръчва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Полприл Плюс повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите получат симптоми на понижаване на кръвното налягане като замаяване, главоболие, умора, отпадналост или гадене, способността за реагиране може да бъде увредена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите събития, наблюдавани при приложение на рамиприл или амлодипин поотделно, може да бъдат потенциалните нежелани ефекти на Полприл Плюс.

Обобщен профил на безопасност

Рамиприл

Профилът на безопасност на рамиприл включва упорита суха кашлица и реакции свързани с хипотония. Сериозните нежелани лекарствени реакции, включват ангиоедем, хиперкалиемия, бъбречно или чернодробно увреждане, панкреатит, тежки кожни реакции и неутропения/агранулоцитоза.

Индапамид

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са хипокалиемия, реакции на свръхчувствителност, основно кожни, при пациенти, предразположени към алергични реакции и астма и макулопапулозни обриви.

Табличен списък на нежеланите реакции

Изчислените честоти на реакциите са класифицирани в съответствие със следната условност: чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Рамиприл	Индапамид
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Еозинофилия	
	Редки	Понижен брой на белите кръвни клетки (вкл. неутропения или агранулоцитоза, понижен брой на червените кръвни клетки, понижен хемоглобин, понижен брой тромбоцити	
	Много редки		Тромбоцитопения, левкопения, апластична анемия, хемолитична анемия
	С неизвестна честота	Костно-мозъчна недостатъчност, панцитопения, хемолитична анемия	



Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАДХ)	
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Анафилактични или анафилактоидни реакции, повишени антинуклеарни антитела	
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Повишени нива на калий в кръвта	Хипокалиемия (вж. точка 4.4)
	Нечести	Анорексия, понижен апетит	Хипонатриемия (вж. точка 4.4)
	Редки		Хипохлориемия, хипомагниемия
	Много редки		Хипергликемия,
	С неизвестна честота	Понижени нива на натрий в кръвта	
Психични нарушения	Нечести	Потиснато настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушение на съня, вкл. сънливост	
	Редки	Състояние на обърканост	
	С неизвестна честота	Нарушение на вниманието	
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, замаяване	
	Нечести	Вертиго, парестезии, агеузия, дисгеузия	
	Редки	Тремор, нарушение на равновесието	Световъртеж, уморяемост, главоболие, парестезии
	С неизвестна честота	Мозъчна исхемия, вкл. исхемичен инсулт и преходен исхемичен пристъп, нарушени психомоторни функции, чувство на парене, паросмия	
Нарушения на очите	Нечести	Зрително нарушение, вкл. замъглено зрение	
	Редки	Конюнктивит	
	С неизвестна честота		Хороидален излив
Нарушения на ухото и лабиринта	Редки	Увреден слух, тинитус	



Сърдечни нарушения	Нечести	Миокардна исхемия, вкл. стенокардия или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, сърцебиене, периферен оток	
	Много редки		Аритмия
	С неизвестна честота		Torsades de pointes (потенциално фатални) (вж. точки 4.4 и 4.5)
Съдови нарушения	Чести	Хипотония, ортостатично понижение на кръвното налягане, синкоп	
	Нечести	Зачервяване на кожата	
	Редки	Съдова стеноза, хипоперфузия, васкулит	
	Много редки		Хипотония
	С неизвестна честота	Феномен на Raynaud	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит, синусит, диспнея	
	Нечести	Бронхоспазъм, вкл. влошаване на астма, назална конгестия	
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Стомашно-чревно възпаление, нарушено храносмилане, коремен дискомфорт, диспепсия, диария, гадене, повръщане	
	Нечести	Панкреатит (в изключително редки случаи се съобщава за фатален изход при прием на ACE инхибитори), повишени панкреатични ензими, ангиоедем на тънките черва, болка в горните отдели на корема, вкл. гастрит, запек, сухота в устата	Повръщане
	Редки	Глосит	Гадене, запек, сухота в устата
	Много редки		Панкреатит
	С неизвестна честота	Афтозен стоматит	
	Нечести	Повишени чернодробни ензими	



Хепатобилиарни нарушения		и/или конюгиран билирубин	
	Редки	Холестатична жълтеница, хепатоцелуларно увреждане	
	Много редки		Анормална чернодробна функция
	С неизвестна честота	Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (в изключително редки случаи с фатален изход)	Възможност от развитие на чернодробна енцефалопатия в случай на чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3 и 4.4), хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, по-специално макулопапуларен	Реакции на свръхчувствителност, макулопапуларни обриви
	Нечести	Ангиедем; в изключително редки случаи обструкцията на дихателните пътища поради ангиедем може да доведе до фатален изход; сърбеж, хиперхидроза	Пурпура
	Редки	Ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза	
	Много редки	Реакция на фоточувствителност (вж. точка 4.4)	Уртикария, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, <i>erythema multiforme</i> , пемфигус, влошен псориазис, псориазиформен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, алоpecia	Възможно влошаване на съществуващ остър дисеминиран ериматозен лупус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми, миалгия	
	Нечести	Артралгия	



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Бъбречно увреждане, вкл. остра бъбречна недостатъчност, повишено количество на отделената урина, влошаване на съществуваща протеинурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта	
	Много редки		Бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Преходна еректилна дисфункция, понижено либидо	Еректилна дисфункция
	С неизвестна честота	Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка в гърдите, умора	
	Нечести	Пирексия	
	Редки	Астения	
Изследвания	С неизвестна честота		ЕКГ удължен QT интервал (вж. точка 4.4 и 4.5), повишени нива на кръвна захар, повишени нива на пикочна киселина в кръвта, повишени нива на чернодробните ензими

Описание на избрани нежелани реакции

По време на проучванията фаза II и III, сравняващи индапамид 1,5 mg с 2,5 mg, анализите на плазмения калий са показали дозозависим ефект от индапамид:

- Индапамид 1,5 mg: плазмен калий $<3,4 \text{ mmol/l}$ е наблюдаван 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 било $0,23 \text{ mmol/l}$.
- Индапамид 2,5 mg: плазмен калий $<3,4 \text{ mmol/l}$ е наблюдаван при 25% от пациентите и $<3,2 \text{ mmol/l}$ при 10% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било $0,41 \text{ mmol/l}$.

Педиатрична популация

Безопасността на рамиприл е проследена при 325 деца и юноши на възраст от 2-16 години по време на 2 клинични изпитвания. Въпреки че естеството и тежестта на нежеланите събития са подобни на тези при възрастните, честотата на следните реакции е по-висока при децата:

- Тахикардия, назална конгестия и ринит – „чести“ (т.е. $\geq 1/100$ до $<1/10$) в педиатричната популация, а „нечести“ (т.е. $\geq 1/1000$ до $<1/100$) във възрастната популация.
- Конюнктивит – „чести“ (т.е. $\geq 1/100$ до $<1/10$) в педиатричната популация, а „редки“ (т.е. $\geq 1/10\,000$ до $<1/1000$) във възрастната популация.
- Тремор и уртикария – „нечести“ (т.е. $\geq 1/1000$ до $<1/100$) в педиатричната популация, а „редки“ (т.е. $\geq 1/10\,000$ до $<1/1000$) във възрастната популация.

Общият профил на безопасност на рамиприл при педиатричните пациенти не се различава значимо от профила на безопасност при възрастните.



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.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.b

4.9 Предозиране

Симптоми

Свързани с рамиприл

Симптомите, свързани с предозиране на ACE инхибиторите, може да включват прекомерна периферна вазодилатация (с изразена хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения, и бъбречна недостатъчност.

Свързани с индапамид

Индапамид няма токсичност до 40 mg, т.е 27 пъти повече от терапевтичната доза.

Симптомите на остро отравяне са под формата преди всичко на смущения във водно-електролитния баланс (хипонатриемия, хипокалиемия). Клинично има възможност от появата на гадене, повръщане, хипотензия, крампи, световъртеж, сънливост, обърканост, полиурия или олиурия, възможно достигащи до анурия (чрез хиповолемия).

Лечение

Наличните мерки включват бързото елиминиране на поетата субстанция чрез стомашна промивка и/или въвеждането на активен въглен, последвани от възстановяване на водно-електролитния баланс до нормален в специализирано заведение.

Пациентът трябва да се наблюдава стриктно и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Препоръчителните мерки включват първоначална детоксикация (стомашна промивка, приложение на адсорбенти) и мерки за възстановяване на хемодинамичната стабилност, включително приложение на алфа₁-адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява слабо от общото кръвообращение чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитори и диуретици
АТС код: C09 BA05

Полприл Плюс е комбинация от рамиприл, който е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим и индапамид, който е хлорсулфамоилен диуретик. Неговите фармакологични свойства произтичат от тези на всеки компонент поотделно и допълнително от тези, дължащи се на адитивния синергизъм в резултата на комбинирането на двата продукта.

Механизми на действие

Свързани с рамиприл

Рамиприлат, активният метаболит на предлекарството рамиприл, инхибира ензима дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин-конвертиращ ензим; кининаза II). В



плазмата и тъканите този ензим катализира превръщането на ангиотензин I в активното вазоконстрикторно вещество ангиотензин II, както и разграждането на активния вазодилатор брадикинин. Пониженото образуване на ангиотензин II и инхибирането на разграждането на брадикинина водят до вазодилатация.

Тъй като ангиотензин II стимулира също и освобождаването на алдостерон, рамиприлат предизвиква намаление на секрецията на алдостерон. Средностатистически, повлияването от монотерапия с ACE инхибитор е по-слабо при чернокожи (афро-карибска раса) хипертензивни пациенти (обикновено хипертензивна популация с нисък ренин) отколкото при нечернокожи пациенти.

Свързани с индапамид

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично близък до тиазидните диуретици, които инхибират реабсорбцията на натрий в кортикалния дилуционен сегмент. Това повишава екскрецията на натрий и хлор с урината, а в по-малка степен екскрецията на калий и магнезий, с което се повишава диурезата и оказва антихипертензивно действие.

Фармакодинамични ефекти

Свързани с рамиприл

Приложението на рамиприл предизвиква изразено понижаване на периферната артериална резистентност. Обикновено няма значителни промени в бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулна филтрация. Приложението на рамиприл при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в легнало и изправено положение, без компенсаторно повишение на сърдечната честота.

При повечето пациенти началото на антихипертензивния ефект на единична доза се проявява 1 до 2 часа след перорално приложение. Максималният ефект на единична доза обикновено се достига 3 до 6 часа след перорално приложение. Антихипертензивният ефект на единична доза обикновено продължава 24 часа.

Максималният антихипертензивен ефект на продължително лечение с рамиприл обикновено се проявява след 3 до 4 седмици. Доказано е, че антихипертензивният ефект се поддържа при дълготрайна терапия, продължаваща 2 години.

Рязкото преустановяване на рамиприл не води до бързо и прекомерно „rebound“ повишаване на кръвното налягане.

Две големи рандомизирани, контролирани клинични изпитвания (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдово или мозъчно-съдово заболяване или захарен диабет тип 2 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 резултати и смъртност, а се наблюдава повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид техните подобни фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими също и за другите ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

Поради това, ACE инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) 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 рано поради повишен риск от нежелани последствия. Както случаите на сърдечно-съдова смърт, така и на инсулт са бройно по-чести в групата с алискирен отколкото в групата с плацебо, а нежеланите събития и сериозните нежелани събития от специален интерес (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често



в групата с алискирен отколкото в групата с плацебо.

Свързани с индапамид

При проучванията от фаза II и III с използването на монотерапия се е проявил антихипертензивния ефект, който е продължил 24 часа. Това се е проявявало при дози, които са със слаб диуретичен ефект.

Антихипертензивната активност на индапамид е свързана с подобряване на комплайънса на артериите и намаление на артериоларната и периферната резистентност.

Индапамид намалява левовентрикулната хипертрофия.

Терапевтичният ефект на тиазидните и сродните диуретици над определена доза придобива формата на плато, докато нежеланите лекарствени ефекти продължават да се повишават. Дозата не трябва да се увеличава, ако лечението е неефективно.

Установено е също, че в краткосрочно, средносрочно и продължително лечение на пациенти с хипертония индапамидът:

- не повлиява липидния метаболизъм: триглицериди, холестерол с ниска плътност и холестерол с висока плътност;
- не повлиява въглехидратния метаболизъм, даже при пациенти с диабет и хипертония.

Педиатрична популация

Във връзка с рамиприл

В едно рандомизирано, двойносляпо клинично проучване с участието на 244 педиатрични пациенти с хипертония (73% есенциална хипертония) на възраст от 6-16 години пациентите получават ниска, средна или висока доза рамиприл за постигане на плазмени концентрации на рамиприлат, съответстващи на дозовите граници при възрастни от 1,25 mg, 5 mg и 20 mg въз основа на телесното тегло. След 4 седмици рамиприл е неефективен по отношение на крайната точка за понижаване на систоличното кръвно налягане, но понижава диастоличното кръвно налягане в най-високата доза. Както със средната, така и с високата доза на рамиприл се постига значимо понижение и на систоличното, и на диастоличното кръвно налягане при деца с потвърдена хипертония.

Този ефект не се наблюдава при 4-седмично, рандомизирано, двойносляпо проучване с ескалация на дозата при 218 педиатрични пациенти на възраст от 6-16 години (75% есенциална хипертония), където и диастоличното, и систоличното кръвно налягане показват скромнен „rebound“ ефект, но не и статистически значимо връщане към изходното ниво при всичките три дозови нива, тествани при ниска доза (0,625 mg – 2,5 mg), средна доза (2,5 mg – 10 mg) или висока доза (5 mg – 20 mg) рамиприл въз основа на теглото. Рамиприл не показва линейна зависимост от дозата в проучваната педиатрична популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приемане на рамиприл и индапамид не променя техните фармакокинетични свойства, в сравнение от отделния им прием.

Абсорбция

Свързана с рамиприл

След перорално приложение рамиприл бързо се абсорбира от стомашно-чревния тракт: максимални плазмени концентрации на рамиприл се достигат в рамките на един час. Въз основа на възстановяването в урината, степента на абсорбция е най-малко 56% и не се повлиява значимо от наличието на храна в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорално приложение на 2,5 mg и 5 mg рамиприл е 45%. Максимални плазмени концентрации на рамиприлат, единственият активен метаболит на рамиприл, се достигат 2-4 часа след приема на рамиприл. Равновесните плазмени концентрации на рамиприлат след приложение веднъж дневно на обичайните дози рамиприл се достигат след около четири дни на лечение.

Свързана с индапамид

Фракцията от индапамида, която се освобождава, се абсорбира бързо и без остатък през гастро-интестиналния тракт.



Храненето слабо повишава бързината на абсорбцията, но не въздейства на количеството на абсорбираното вещество.

Пиковото ниво в серума след еднократна доза се получава около 12 часа след приема, повторното прилагане намалява вариациите в кръвните нива между двете дози.

Съществува индивидуална вариабилност.

Разпределение

Свързано с рамиприл

Свързването със серумните протеин на рамиприл е около 73%, а на рамиприлат – около 56%.

Свързано с индапамид

Свързването на индапамид с плазмените протеини е 79%.

Полуживотът в плазмата е 14 до 24 часа (средно 18 часа).

Равновесната концентрация се достига след 7 дни.

Повторното въвеждане не води до натрупване в организма.

Биотрансформация

Свързана с рамиприл

Рамиприл се метаболизира почти напълно до рамиприлат и до дикетопиперазинов естер, дикетопиперазинова киселина и глюкуронидите на рамиприл и рамиприлат.

Елиминиране

Свързано с рамиприл

Екскрецията на метаболитите е предимно бъбречна.

Плазмените концентрации на рамиприлат се понижават полифазно. Поради мощното му насищащо свързване с АСЕ и бавното дисоцииране от ензима, рамиприлат показва удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации.

След многократно приложение на рамиприл веднъж дневно ефективният полуживот на рамиприлат е 13-17 часа при дози от 5-10 mg и по-продължителен при по-ниските дози 1,25-2,5 mg. Тази разлика е свързана с насищания се капацитет на ензима за свързване с рамиприлат.

Кърмене:

Една еднократна перорална доза рамиприл от 10 mg не води до измеримо ниво в кърмата.

Ефектът при многократно приложение обаче е неизвестен.

Свързано с индапамид

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

Специални популации

Свързани с рамиприл

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2)

Бъбречната екскреция на рамиприлат е намалена при пациенти с увредена бъбречна функция и бъбречният клирънс на рамиприлат е пропорционален на креатининовия клирънс. Това води до повишени плазмени концентрации на рамиприлат, които намаляват по-бавно отколкото при лица с нормална бъбречна функция.

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

При пациентите с увредена чернодробна функция метаболизмът на рамиприл до рамиприлат е забавен поради намалената активност на чернодробните естерази, а плазмените нива на рамиприл при тези пациенти са повишени. Максималните концентрации на рамиприлат при тези пациенти обаче не се различават от тези, наблюдавани при лица с нормална чернодробна функция.

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на рамиприл е проучен при 30 педиатрични хипертензивни пациенти на възраст 2-16 години с тегло > 10 kg. След дози от 0,05 до 0,2 mg/kg рамиприл



бързо и екстензивно се метаболизира до рамиприлат. Максимални плазмени концентрации на рамиприлат се достигат в рамките на 2-3 часа. Клирънсът на рамиприлат корелира в голяма степен с логаритъма на телесното тегло ($p < 0,01$) както и с дозата ($p < 0,001$). Клирънсът и обемът на разпределение се повишават с увеличаване на възрастта на децата за всяка дозова група. С доза от 0,05 mg/kg при деца се достигат нива на експозиция, сравними с тези при възрастните, лекувани с рамиприл 5 mg. Дозата от 0,2 mg/kg при деца води до нива на експозиция по-високи от максималната препоръчителна доза от 10 mg на ден при възрастните. амлодипин, което води до по-продължителен полуживот и увеличение на AUC с приблизително 40-60%.

Индивиди с висок риск

Свързани с индапамид

Фармакокинетичните параметри не са променени при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Свързани с рамиприл

Установено е, че при перорално приложение рамиприл няма остра токсичност при гризачи и кучета.

Проучвания с хронично перорално приложение са проведени при плъхове, кучета и маймуни. Признаци на промени в плазмените електролити и в кръвната картина са открити при трите вида.

Като израз на фармакодинамичната активност на рамиприл се отбелязва изразено увеличение на юктагломеруларния апарат при кучета и маймуни при дневна дози от 250 mg/kg.

Плъховете, кучетата и маймуните понасят дневни дози от съответно 2, 2,5 и 8 mg/kg без вредни ефекти.

Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове, зайци и маймуни не показват никакви тератогенни свойства. Фертилитетът не е увреден нито при мъжките, нито при женските плъхове.

Приложението на рамиприл на женски плъхове по време на феталния период и през периода на кърмене предизвиква необратимо бъбречно увреждане (дилатация на бъбречното легенче) в потомството при дневни дози от 50 mg/kg телесно тегло или по-високи.

Обширно изследване за мутагенност с използване на няколко тест системи не установява данни за мутагенни или генотоксични свойства на рамиприл.

Необратимо бъбречно увреждане е наблюдавано при много млади плъхове след приложена еднократна доза рамиприл.

Свързани с индапамид

Индапамид не показва мутагенни и карциногенни свойства в проведените изпитвания.

Най-високите дози, въвеждани орално на животински видове, (40 до 8 000 пъти терапевтичната доза) са показали засилване на диуретичните свойства на индапамида. Главните симптоми на отравяне по време на проучвания за остра токсичност с индапамид, въведен интравенозно или интраперитонеално, са свързани с фармакологичното действие на индапамид, тоест брадикардия и периферна вазодилатация.

Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ембриотоксичност или тератогенен потенциал.

Фертилитетът не се нарушава нито при мъжки, нито при женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържимо на капсулата:

Целулоза, микрокристална



Манитол
Магнезиев стеарат

Капсулна обвивка:

Желатин (говежди)

Полприл Плюс 5 mg/2,5 mg; 10 mg/1,25 mg; 10 mg/2,5 mg

Червен железен оксид (E172)

Полприл Плюс 5 mg/1,25 mg; 5 mg/2,5 mg; 10 mg/1,25 mg

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Полприл Плюс 5 mg/2,5 mg: 18 месеца

Полприл Плюс 5 mg/1,25 mg; 10 mg/1,25 mg; 10 mg/2,5 mg: 2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий//ОРА/алуминий/PVC.

28 или 84 капсули в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Полприл Плюс 5 mg/1,25 mg: Рег. № 20250087

Полприл Плюс 5 mg/2,5 mg: Рег. № 20250088

Полприл Плюс 10 mg/1,25 mg: Рег. № 20250089

Полприл Плюс 10 mg/2,5 mg: Рег. № 20250090

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

Дата на първо разрешаване: 12.03.2025



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

