# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Запринел плюс 5 mg/1,25 mg филмирани таблетки

Zaprinel plus 5 mg/1,25 mg film-coated tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 148,112 mg лактоза монохидрат.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

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

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

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

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

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

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

*Старческа възраст (вж. точка 4.4)*

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

функция.

*Бъбречно увреждане (вж. точка 4.4)*

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

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

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

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

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

Лечението е противопоказано при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

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

*Педиатрична популация*

Запринел плюс 5 mg/1,25 mg не трябва да се прилага при деца и юноши, тъй като ефикасността и поносимостта на периндоприл при деца и юноши, самостоятелно или в комбинация не са били установени.

### Начин на приложение

Перорално приложение

## 4.3. Противопоказания

*Свързани с периндоприл*

* Свръхчувствителност към активното вещество или други АСЕ инхибитори (вж. точка 4.4) Анамнеза за ангиоедем (едем на Quincke), свързан с предшестваща терапия с
* АСЕ инхибитор
* Наследствен/идиопатичен ангиоедем
* Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
* Едновременната употреба на Запринел плюс с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (вж. точки 4.5 и 5.1).
* Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан, Периндоприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).
* Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5).
* Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

*Свързани с индапамид*

* Свръхчувствителност към активното вещество или други сулфонамиди
* Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min)
* Чернодробна енцефалопатия
* Тежко чернодробно увреждане
* Хипокалиемия
* Като правило, това лекарство не се препоръчва за употреба в комбинация с лекарства, които не се използват като антиаритмици, но притежават активност да провикират появата на *torsades depointes* (вж. точка 4.5) Кърмене (вж. точка 4.6).

*Свързани със Запринел плюс 5 mg/1,25 mg*

* Свръхчувствителност към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1.

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

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

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

*Специални предупреждения*

*Обши за периндоприл и индапамид*

*Литий*

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

*Свързани с периндоприл*

*Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия*

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

*Реноваскуларна хипертония*

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, съществува повишен риск от 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.

*Свръхчувствителност/ангиоедем*

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

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

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

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

Рядко при пациенти на лечение с АСЕ инхибитори е съобщавано за интестинален ангиоедем. Тези пациенти се представят с коремна болка (със или без гадене и повръщане); в някои случаи не е имало предшестващ фациален ангиоедем, а нивата на С1-естеразата са били нормални. Ангиоедем се диагностицира с процедури, включващи абдоминална КТ или ултразвукова диагностика или по време на операция, а симптомите са изчезвали след спиране употребата на АСЕ инхибитори. Интестиналният ангиоедем трябва да се включва в диференциалната диагноза на пациенти с АСЕ инхибитори и коремна болка.

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

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (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). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

*Анафилактоидниреакции по време на десенсибилизация*

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

*Анафилактоидни реакции по време на LDL афереза*

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

*Пациенти на хемодиализа*

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

*Калий-съхраняващи,диуретици, калиеви соли*

Комбинацията на периндоприл и калий-съхраняващи диуретици, калиеви соли обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

*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 и кърмене*

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

Употребата на периндоприл по време на кърмене не се препоръчва.

*Двойно блокиране наренин-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.

*Свързани с индапамид*

*Чернодробна енцефалопатия*

При увредена чернодробна функция тиазидните диуретици и тиазидоподобните диуретици може да доведат до развитие на чернодробна енцефалопатия. Ако това се случи, приложението на диуретици трябва да бъде прекратено веднага.

*Фоточувствителност*

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

*Предпазни мерки при употреба*

*Обши за периндоприл и индапамид*

*Бъбречно увреждане*

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

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

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

Лекарственият продукт обикновено не се препоръчва за употреба в случай на двустранна

стеноза на бъбречните артерии или на артерията на единствен функциониращ бъбрек.

*Хипотония и дехидратация и намалена концентрация на електролити*

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

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

Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението.

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

*Нива на калий*

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

*Свързани с периндоприл*

*Кашлица*

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

*Педиатрична популация*

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

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

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

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

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

*Старческа възраст*

Преди началото на лечението трябва да се изследват бъбречната функция и нивата на калий

Началната доза постепенно се адаптира съобразно артериалното налягане, особено в случаи на дехидратация и хипоелектролитемия, за да се избегне внезапна поява на хиптония

*Атеросклероза*

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

*Реновазална хипертония*

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

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

*Сърдечна недостатъчност/тежка сърдечна недостатъчност*

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

*Пациенти с диабет*

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

*Етнически различия*

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

*Хирургия/анестезия*

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

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

*Стеноза на аортна или митрална клапа/хипертрофична кардиомиопатия*

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

*Чернодробна недостатъчност*

Рядко употребата на АСЕ инхибитори се свързва със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, които развият жълтеница или подчертано повишение в нивата на чернодробните ензими трябва да спрат употребата на АСЕ инхибитори и да получат адекватно медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

*Серумен калий*

При някои пациенти лекувани с АСЕ инхибитори. включително периндоприл е било наблюдавано повишение на серумния калий. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват такива като бъбречна недостатъчност, влошена бъбречна функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, хипоалдостеронизъм, интеркурентни заболявалия, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза.

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий- съхраняващи диуретици (като спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид) или такива пациенти, които приемат други лекарства водещи до повишаване на серумия калий (напр. хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол), и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин- рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Хиперкалиемията може да е причина за сериозни, понякога фатални аритмии. Ако съпътстващата употреба на гореспоменатите средства се счита за необходима, те трябва да се използват предпазливо и с често мониториране на серумния калий (вж. точка 4.5).

*Свързани с индапамид*

*Водно-електролитен дисбаланс*

*Натриеви нива*

Те трябва да бъдат изследвани преди започване на лечението, а след това на определени интервали от време. Всички диуретици може да доведат до понижаване на натрия, което да има сериозни последици. Понижението на натриевите нива първоначално може да е безсимптомно, поради което редовното им контролиране се счита за особено важно. Изследването трябва да е по-често при пациенти в старческа възраст и такива с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9).

*Калиеви нива*

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

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

Пациентите с по-дълъг QT-интервал, независимо дали е вроден или ятрогенен също са с повишен риск. Хипокалиемия с брадикардия действа като фактор, който благоприятства появата на тежки ритьмни нарушения, предимно *torsades de pointes,* които може да са фатални.

Във всички случаи е необходимо често изследване на калия. Първото измерване на плазмените нива на калий трябва да бъде направено през първата седмица след започване на лечението.

При установяване на ниски нива на калий е необходимо извършване на корекция.

*Калциеви нива*

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

*Кръвна захар*

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

*Пикочна киселина*

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

*Бъбречна функция и диуретици*

Тиазидните и тиазидоподобните диуретици са напълно ефективни само при нормална или леко увредена бъбречна функция (креатинин под 25 mg/l, т.е. 220 μmol/1 за възрастни).

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

(140 - възраст) х телесно тегло / 0,814 х плазмен креатинин

със: възраст в години

телесно тегло в килограми

плазмен креатинин измерен в микромол/1.

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

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

*Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома*

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно начало на намаление на зрителната острота или болка в окото, които обикновена се появяват в рамките на часове до седмици от започване на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първоначалното лечение е да се прекрати приемът на лекарството възможно най-бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медикаментозно 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 пеницилини.

*Спортисти*

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

*Помощни вещества*

*Лактоза*

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

*Натрий*

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

че практически не съдържа натрий.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

*Обши за периндоприл и индапамид*

*Съпътстващата употреба не се препоръчва*

**Литий**

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

*Съпътстваща употреба, която изисква специално внимание*

**Баклофен**

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

**Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (вкл. ацетилсалицилова киселина във високи дози)**

Когато АСЕ инхибитори се прилагат едновременно с НСПВС (като ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дозови режими, СОХ2-инхибитори и неселективни НСПВС), може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможност за остра бъбречна недостатъчност и повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увредена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се използва предпазливо, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, като се обсъди мониториране на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

*Съпътстваща употреба, която изисква известна предпазливост*

**Аятидспресанти от групата на имипрамин (трициклични), невролептици**

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

*Свързани с периндоприл*

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

**Лекарства предизвикващи хиперкалиемия**

Някои лекарства или терапевтични класове могат да увеличат честотата на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, НСПВС, хепарини, имуносупресори, като циклоспорин или такролимус, триметоприм. Комбинацията от тези лекарства повишава риска от хиперкалиемия.

*Съпътстваща употреба е противопоказана (вж. точка 4,3)*

**Алискирен**

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

**Екстракорпорални лечения**

Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високо пропускливи мембрани, (напр; полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат не трябва да се провеждат, поради повишен риск от тежки анафилактоидни 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.

**Сакубитрил/валсартан**

Съпътстващата употреба на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като едновременното инхибиране на неприлизин и АСЕ може да увеличи риска от ангиоедем. Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза периндоприл. Лечението с периндоприл не трябва да започва до 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

*Съпътстващата употреба не се препоръчва (вж. точка 4.4)*

**Алискирен**

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

**Съпътстваща терапия с АСЕ инхибитор и блокер на ангиотензиновите рецептори**

В литературата се съобщава, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност или с диабет с терминален стадий на органно увреждане, едновременната терапия с АСЕ инхибитор и ангиотензин рецепторни блокери е свързана с по-висока честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на едно средство, действащо на ренин- ангиотензин-алдостероновата система. Двойната блокада (например чрез комбиниране на АСЕ инхибитор с ангиотензин II рецепторен антагонист) трябва да бъде ограничена до отделни случаи с внимателно проследяване на бъбречната функция, нивата на калий и кръвното налягане (вж. точка 4.4).

**Естрамустин**

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

**Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)**

Пациентите, приемащи едновременно ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), може да са изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

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

*Съпътстващата употреба изисква специално внимание*

**Антидиабетни средства (инсулини, перорални хипогликемични средства)**

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

**Калий-несъхраняващи диуретици**

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

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

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

**Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон)**

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

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

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

**Рацекадотрил**

Известно е че АСЕ инхибиторите (напр. периндоприл) предизвикват ангиоедем. Този риск може да се увеличи, когато се използват едновременно с рацекадотрил (лекарство, използвано срещу остра диария).

**mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)**

При пациенти, провеждащи едновременно лечение с mTOR инхибитори може да има повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

*Съпътстваща употреба, която изисква известна предпазливост*

**Антихипертензивни средства и вазодилататори**

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

**Алопуринол, цитостатици или имуносупресори, системни кортикостероиди или проканнамид**

Съпътстващото приложение с АСЕ инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения.

**Анестетици**

АСЕ инхибиторите може да усилят хипотензивния ефект на някои анестетици.

**Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптнн, вилдаглиптин)**

Повишен риск от ангиоедем поради намалена активност на дипептидил пептидаза IV (DPP-IV) от глиптин при пациенти, лекувани едновременно с АСЕ инхибитор,

**Симпатикомиметици**

Симпатикомиметиците може да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ инхибиторите.

**Злато**

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

*Свързани с индапамид*

*Съпътстваща терапия, която изисква специално внимание*

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

Поради риск от хипокалиемия, индапамид трябва да се прилага предпазливо в комбинация с лекарствени продукти, за които е известно че са свързани с развитието на *torsade de pointes,* като клас IA антиаритмици (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид); клас III антиаритмици (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол), някои невролептици (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол), други невролептици (пимозид); други вещества като бепридил, цизаприд, дифеманил, интравенозен еритромицин, халофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, интравенозен винкамин, метадон, астемизол, терфенадин. Превенция на ниските калиеви нива и при необходимост корекцията им: мониториране на QT-интервала.

**Понижаващи калия лекарства**

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

**Сърдечни гликозиди**

Ниските нива на калий благоприятстват токсичните ефекти на сърдечните гликозиди. Да се мониторира нивото на калия и ЕКГ и при необходимост да се предприеме съответно лечение.

**Алопуринол**

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

*Съпътстваща терапия, която изисква известно внимание*

**Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, зриамтерен)**

Въпреки че рационалните комбинации са подходящи при някои пациенти, все пак могат да се проявят хипокалиемия или хиперкалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет). Трябва да се наблюдават плазменият калий и ЕКГ и, ако е необходимо, да се ревизира терапията.

**Метформнн**

Лактатна ацидоза, свързана с метформнн и причинена от възможна фyнкционална бъбречнанедостатъчност, поради употребата на диуретици (по-специално бримкови диуретици. Да не се използва метформнн при плазмени нива на креатинин, превишаващи 15 mg/1 (135 micromol/l) за мъже и 12 mg/l (110 micromol/1) за жени.

**Йод-контра стни вещества**

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

**Калций (соли)**

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

**Циклоспорин, такролимус**

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

**Кортикостероиди, тетракозактид (системно приложение)**

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

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

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

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

### Бременност

*Свързани с периндоприл*

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

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

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

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

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

*Свързани с индапамид*

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

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

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

### Кърмене

Употребата на Запринел плюс е противопоказана по време на кърмене.

*Свързани с периндоприл*

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

*Свързани с индапамид*

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

Индапамид е противопоказан по време на кърмене

### Фертилитет

*Общи за периндоприл и индапамид*

Проучванията за репродуктивна токсичност не показват влияние върху фертилитета при женски и мъжки плъхове (вж, точка 5,3). Не се очаква влияние върху фертилитета при хора.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

*Свързани с периндоприл, индапамид и Запринел плюс*

Нито едното от двете активни вещества на Запринел плюс не повлиява бдителността, но при някои пациенти може да възникнат индивидуални реакции свързани с ниско кръвно налягане, особено в началото на лечението или при комбинация с други антихипертензивни лекарства.

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

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

a.Обобщен профил на безопасността

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

Най-често съобщаваните нежелани реакции са:

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

б.Табличен списък на нежеланите реакции

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA Системо-органен клас** | **Нежелани реакции** | **Честота** | |
| **Периндоприл** | **Индапамид** |
| **Инфекции и инфестации** | Ринит | Много редки | - |
| **Нарушения н кръвоносната и лимфната система** | Еозинофилия | Нечести\* | - |
| Агранулоцитоза (вж. 4.4) | Много редки | Много редки |
| Апластична анемия |  | Много редки |
| Панцитопения | Много редки | - |
| Левкопения | Много редки | Много редки |
| Неутропения (вж, точка 4.4) | Много редки | - |
| Хемолитична анемия | Много редки | Много редки |
| Тромбцитопения (вж. точка 4.4) | Много редки | Много редки |
| **Нарушения на имунната система** | Свръхчувствителност (реакции, основно дерматологични, при пациенти с предразположение към алергични и астматични реакции) | - | Чести |
| **Нарушения на ендокринната система** | Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (S1ADH) | Редки |  |
| **Нарушения на метаболизма и храненето** | Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5) | Нечести\* | - |
| Хиперкалиемия, обратима след прекратяване на терапията (вж. точка 4.4) | Нечести\* | - |
| Хипонатриемия, (вж. точка 4.4) | Нечести\* | С неизвестна честота |
| Хиперкалциемия | - | Много редки |
| Недостиг на калий с хипокалиемия, особено сериозно понижаване на нивата на калия при някои високорискови популации (вж. точка 4.4) | - | С неизвестна честота |
| **Психични нарушения** | Промяна на настроението | Нечести | - |
| Нарушение на съня | Нечести | - |
| Депресия | Нечести |  |
| Объркване | Много редки | - |
| **Нарушения на нервната система** | Замаяност | Чести |  |
| Главоболие | Чести | Редки |
| Парестезия | Чести | Редки |
| Дисгеузия | Чести | - |
| Сънливост | Нечести\* | - |
| Синкоп | Нечести\* | С неизвестна честота |
| Възможен инсулт вследствие на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4) | Много редки | - |
| Възможност за възникване на чернодробна енцефалопатия в случай на чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3 и 4.4) | - | С неизвестна честота |
| **Нарушения на очите** | Зрителни нарушения | Чести | С неизвестна честота |
| Хориоидален излив (вж. точка 4.4) | - | С неизвестна честота |
| Остра миопия (вж. точка 4.4) |  | С неизвестна честота |
| Остра закритоъгълна глаукома (вж. точка 4.4) |  | С неизвестна честота |
| Замъглено зрение | - | С неизвестна честота |
| **Нарушения на ухото и лабиринта** | Вертиго | Чести | Редки |
| Шум в ушите | Чести | - |
| **Сърдечни нарушения** | Палпитации | Нечести\* | - |
| Тахикардия | Нечести\* | - |
| Стенокардия (вж. точка 4.4) | Много редки |  |
| Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия, предсърдно мъждене) | Много редки | Много редки |
| Инфаркт на миокарда, възможно вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4) | Много редки | - |
| *Torsade de pointes* (потенциално фатален) (вж. точки 4.4 и 4.5) |  | С неизвестна  честота |
| **Съдови нарушения** | Хипотония (и ефекти свързани с хипотонията) (вж. точка 4.4) | Чести | Много редки |
| Васкулит | Нечести\* | - |
| Зачервяване на лицето | Редки | - |
| Феномен на Raynaud | С неизвестна честота | - |
| **Респираторни, гръдни и мед изстинал ни нарушения** | Кашлица (вж. точка 4.4) | Чести | - |
| *Дисплея* | Чести | - |
| Бронхоспазъм | Нечести | - |
| Еозинофилна пневмония | Много редки | - |
| **Стомашно-чревни нарушения** | Коремна болка | Чести | - |
| Запек | Чести | Редки |
| Диария | Чести | - |
| Диспепсия | Чести | - |
| Гадене | Чести | Редки |
| Повръщане | Чести | Нечести |
| *Сухата в* устата | Нечести | Редки |
| Панкреатит | Много редки | Много редки |
| Чревен ангиоедем | Много редки | - |
| **Хепатобилиарии нарушения** | Хепатит (вж. точка 4.4) | Много редки | С неизвестна честота |
| Нарушена чернодробна функция |  | Много редки |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** | Сърбеж | Чести | - |
| Обрив | Чести | - |
| Макулопапуларен обрив |  | Чести |
| Уртикария (вж. точка 4.4) | Нечести | Много редки |
| Ангиоедем (вж. точка 4.4) | Нечести | Много редки |
| Пурпура | - | Нечести |
| Хиперхидроза | Нечести |  |
| Реакция на фоточувствителност | Нечести\* | С неизвестна честота |
| Пемфигоид | Нечести\* |  |
| Влошаване на псориазис | Редки\* |  |
| Еритема мултиформе | Много редки | - |
| Токсична епидермална некролиза | - | Много редки |
| Синдром на Stevens-Johnson | - | Много редки |
| **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан** | Мускулни крампи | Чести | - |
| Възможно влошаване на вече съществуващ остър дисеминиран лупус еритематодес | - | С неизвестна честота |
| Артралгия | Нечести\* | - |
| Миалгия | Нечести\* | - |
| **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища** | Бъбречна недостатъчност | Нечести | - |
| Анурия/олигурия | Редки | - |
| Остра бъбречна недостатъчност | Редки | Много редки |
| **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата** | Еректилна дисфункция | Нечести | - |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение** | Астения | Чести | - |
| Болка в гърдите | Нечести\* | - |
| Неразположение | Нечести\* | - |
| Периферен оток | Нечести\* | - |
| Пирексия | Нечести\* | - |
| Слабост |  | Редки |
| **Изследвания** | Повишена урея в кръвта | Нечести\* | - |
| Повишена креатинин в кръвта | Нечести\* |  |
| Повишена билирубин в кръвта | Редки | - |
| Повишени чернодробни ензими | Редки | С неизвестна честота |
| Намалени хемоглобин и хематокрит (вж. точка 4.4) | Много редки | - |
| Повишена глюкоза в кръвта | - | С неизвестна честота |
| Повишена пикочна киселина в кръвта |  | С неизвестна честота |
| Удължен QT интервал на електрокар диограмата (вж. точки *4.4* и 4.5) | - | С неизвестна честота |
| **Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции** | Падане | Нечести\*  - |  |

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

### *Симптоми*

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

### *Лечение*

Първите мерки, които трябва да бъдат предприети включват бързо елиминирана на приетите

продукти посредством стомашна промивка и/или приложение на активен въглен, последвано от възстановяване на водно-електролитното равновесие в специализиран център до връщането му в нормални стойности.

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

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

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: периндоприл и диуретици, АТС код: С09ВА04

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

*Механизъм на действие*

*Свързан със Запринел плюс*

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

*Свързани с периндоприл*

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II, съдосвиваща субстанция; в допълнение ензимът стимулира секрецията на алдостерон от надбъбречната кора и стимулира разпадането на брадикинин, вазодилататор в неактивни хептапептиди.

Това води до:

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

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

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

Периндоприл намалява натоварването на сърцето:

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

Проучванията проведени при пациенти със сърдечна недостатъчност са показали: - понижение на налягането на пълнене на лява и дясна камера, понижение на тоталното периферно съдово съпротивление, увеличение на ударния обем и подобряване на сърдечния индекс, повишение на регионалния кръвоток в мускулите.

Тестовете с физическо натоварване също са показали подобрение.

*Свързани с индапамид*

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

*Фармакологични ефекти*

*Свързани със Запринел плюс*

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

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

В проучването PICXEL пациентите с хипертония и LVH (определена като индекс на левокамерната маса (LVMI) > 120 g/m2 при мъже и > 100 g/m2 при жени) са рандомизирани да получават периндоприл терт-бутиламин 2 mg (еквивалентни на 2,5 mg периндоприл аргинин или периндоприлов тозилат)/индапамид 0,625 mg или еналаприл 10 mg веднъж дневно в продължение на една година. Дозата е адаптирана в зависимост от контрола на артериалното налягане до периндоприл терт-бутиламин 8 mg (еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин или периндоприлов тозилат) и индапамид 2,5 mg или еналаприл 40 mg веднъж дневно. Само 34% от пациентите са останали на лечение с 2 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентни на 2,5 mg периндоприл аргинин или периндоприлов тозилат)/индапамид 0,625 mg (спрямо 20% с еналаприл 10 mg).

В края на лечението индексът на масата на лява камера се е понижил значително повече при пациентите от групата на лечение с периндоприл/индапамид (-10,1 g/m2) спрямо групата пациенти на лечение с еналаприл (-1,1 g/m2) във всички рандомизирани популации пациенти. Разликата между групите пациенти по отношение на промените в LVMI е бил - 8,3 (95% CI (-11,5,-5,0), р< 0,0001).

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

По отношение на артериалното налягане изчислените междугрупови различия в рандомизираните популации са били съответно -5,8 mmHg (95% CI (-7,9; -3,7), p<0,001) за систолното налягане и -2,3 mmHg (95% CI (-3,6; -0,9), р=0,0004) за диастолното артериално налягане, в полза на групата пациенти на лечение с периндоприл/индапамид

*Свързани с периндоприл*

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

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

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

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

Спиране на лечението не води до *rebound* феномен.

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

Добавянето на тиазиден диуретик при необходимост води до адитивен синергизъм.

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

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

Две големи рандомизирани контролирани проучвания - ONTARGET (ONgoing 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 АСЕ 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 сърдечно­съдовите 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 АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

АСЕ 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 АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

*Свързани с индапамид*

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

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

Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.

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

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

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

*Педиатрична популация*

Липсват данни относно периндоприл/индапамид при деца.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

*Свързани с периндоприл/индапамид*

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

*Свързани с периндоприл*

Абсорбция и бионаличност

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

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

Разпределение

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

Биотрансформация

Периндоприл е лекарство прекурсор. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достига кръвообращението като активния метаболит периндоприлат. Освен активния метаболит, периндоприл се разпада до други пет метаболита, които са неактивни.

Пиковата плазмена концентрация на периндоприлат се достига в рамките на 3 до

Елиминиране

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

Елиминирането на периндоприлат намалява при пациенти в старческа възраст, а също и при

пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност.

Линейност/нелинейност

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

Специални популации

*Старческа възраст*

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

*Бъбречно увреждане*

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

*В случаи на диализа*

Диализният клирънс на периндоприлат е 70 ml/min.

*Цироза*

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

*Свързани с индапамид*

Абсорбция

Индапамид се абсорбира бързо и напълно от храносмилателния тракт.

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

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е 79%.

Биотрансформация и елиминиране

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

Специални популации

*Бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката не се променя при пациенти с бъбречна недостатъчност.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TevaB.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem

Нидерландия

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №20130072

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

Дата на първо разрешаване: 12 февруари 2013 г.

Дата на последно подновяване: 02 ноември 2017 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА