КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Залпам 5 mg/5 mg таблетки
Zalpam 5 mg/5 mg tablets

Залпам 5 mg/10 mg таблетки
Zalpam 5 mg/10 mg tablets

Залпам 10 mg/5 mg таблетки
Zalpam 10 mg/5 mg tablets

Залпам10 mg/10 mg таблетки
Zalpam 10 mg/10 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20210269/70/71/72
Разрешение № 05-10-2026
ЗС/МА/МР - 73087-7
Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Залпам 5 mg/5 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 5 mg периндоприлов тозилат (*perindopril tosilate*), еквивалентни на 3,408 mg периндоприл (*perindopril*), превръща се *in situ* в периндоприл натрий (*perindopril sodium*) и 6,935 mg амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*), еквивалентни на 5 mg амлодипин (*amlodipine*).

Залпам 5 mg/10 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 5 mg периндоприлов тозилат (*perindopril tosilate*), еквивалентни на 3,408 mg периндоприл (*perindopril*), превръща се *in situ* в периндоприл натрий (*perindopril sodium*) и 13,87 mg амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*), еквивалентни на 10 mg амлодипин (*amlodipine*).

Залпам 10 mg/5 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 10 mg периндоприлов тозилат (*perindopril tosilate*), еквивалентни на 6,815 mg периндоприл (*perindopril*), превръща се *in situ* в периндоприл натрий (*perindopril sodium*) и 6,935 mg амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*), еквивалентни на 5 mg амлодипин (*amlodipine*).

Залпам 10 mg/10 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 10 mg периндоприлов тозилат (*perindopril tosilate*), еквивалентни на 6,815 mg периндоприл (*perindopril*), превръща се *in situ* в периндоприл натрий (*perindopril sodium*) и 13,87 mg амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*), еквивалентни на 10 mg амлодипин (*amlodipine*).

Помощни вещества с известно действие:
Всяка таблетка Залпам 5 mg/5 mg съдържа 86,6 mg изомалт.
Всяка таблетка Залпам 5 mg/10 mg съдържа 86,6 mg изомалт.
Всяка таблетка Залпам 10 mg/5 mg съдържа 173,2 mg изомалт.
Всяка таблетка Залпам 10 mg/10 mg съдържа 173,2 mg изомалт.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Залпам 5 mg/5 mg таблетки
Бяла, овална, двойноизпъкнала таблетка, с гравиран надпис „5/5“ от едната страна и гладка от другата страна. Размери: прибл. 9 x 5 mm.

Залпам 5 mg/10 mg таблетки
Бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, с гравиран надпис „5/10“ от едната страна и гладка от другата страна. Размери: прибл. 7 mm диаметър.

Залпам 10 mg/5 mg таблетки
Бяла, овална, двойноизпъкнала таблетка, с гравиран надпис „10/5“ от едната страна и гладка от другата страна. Размери: прибл. 13 x 7 mm.

Залпам 10 mg/10 mg таблетки
Бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, с гравиран надпис „10/10“ от едната страна и гладка от другата страна. Размери: прибл. 9 mm диаметър.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Залпам е показан като заместваща терапия при лечение на есенциална хипертония и/или стабилна болест на коронарните артерии, при пациенти, които вече са контролирани с периндоприл и амлодипин, прилагани едновременно в същите дозировки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Една таблетка дневно като еднократна доза, за предпочитане да се приема сутрин и преди хранене.

Комбинацията с фиксирана доза не е подходяща за начално лечение.
Ако се налага промяна в дозировката, дозата на периндоприл и амлодипин в комбинация може да бъде променена или индивидуално титрирана, като се прецени приложението на свободна комбинация.

Специални популации

Бъбречно увреждане и старческа възраст (вж. точки 4.4 и 5.2)
Елиминирането на периндоприлат е намалено при пациенти в старческа възраст и такива с бъбречна недостатъчност. Поради това рутинното медицинско проследяване ще включва често мониториране на креатинина и калия.
Комбинацията на периндоприл и амлодипин може да се прилага при пациенти с Clcr ≥ 60 ml/min, и не е подходяща за пациенти с Clcr < 60 ml/min. При тези пациенти е препоръчително е индивидуално титриране на дозата с монокомпоненти.
Амлодипин, използван в подобни дози при пациенти в старческа възраст или по-млади пациенти е еднакво добре поносим. Препоръчват се нормални схеми на дозиране в старческа възраст, но повишаването на дозата трябва да се извършва внимателно. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не корелират със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира.

Чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)
Не са установени препоръчителни дозировки при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане; поради това изборът на доза трябва да бъде внимателен и трябва да започне от най-долната част на гамата на дозиране (вж. точки 4.4 и 5.2). За да се установи оптималната начална доза и поддържаща доза при пациенти с чернодробно увреждане, пациентите трябва да

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

бъдат индивидуално титрирани, като се използва свободна комбинация от амлодипин и периндоприл. Фармакокинетиката на амлодипин не е проучена при тежко чернодробно увреждане. Амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се титрира бавно при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация
Комбинацията от периндоприл и амлодипин не трябва да се използва при деца и юноши, тъй като ефикасността и поносимостта на периндоприл и амлодипин в комбинация не са установени при деца и юноши (вж. точка 5.1).

Начин на приложение
Перорално приложение

4.3 Противопоказания

Свързани с периндоприл:
- Свръхчувствителност към активните вещества или към друг АСЕ инхибитор,
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предходно лечение с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.4),
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем,
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6),
- Едновременна употреба на комбинацията от периндоприл и амлодипин с алискирен съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (вж. точки 4.5 и 5.1),
- Едновременна употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Комбинацията от периндоприл и амлодипин не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5),
- Екстракорпорални терапии, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5),
- Значителна двустранна стеноза на бъбречна артерия или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

Свързани с амлодипин:
- Свръхчувствителност към активното вещество или към дихидропиридинови производни
- Тежка хипотония
- Шок, включително кардиогенен шок
- Запушване на изходящия път на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда

Свързани със Залпам:
Всички противопоказания свързани с всеки от отделните компоненти, изброени по-горе, следва да се отнасят също и за фиксираната комбинация от периндоприл и амлодипин.

- Свръхчувствителност към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички предупреждения, свързани с всеки от отделните компоненти, изброени по-долу, следва да се отнасят също и за фиксираната комбинация на периндоприл и амлодипин.

Свързани с периндоприл

Специални предупреждения

Свръхчувствителност/ангиоедем
Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса, съобщавани рядко при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Това може да се случи във всеки момент по време на лечението. В подобни

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

комбинацията от периндоприл и амлодипин трябва да бъде незабавно преустановена и да се започне подходящо мониториране, което да продължи до пълното отзвучаване на появилите се симптоми. В случаите, когато отокът е ограничен върху лицето и устните, състоянието обикновено преминава без лечение, макар че прилагането на антихистамини е полезно за облекчаване на симптомите.

Ангиоедем, свързан с ларингеален оток, може да бъде фатален. Когато се засягат езика, глотиса или ларинкса, които могат да предизвикат обструкция на дихателните пътища, незабавно трябва да се приложи спешно лечение. Това може да включва приложение на адреналин и/или поддържане на проходими дихателни пътища. Пациентът трябва да бъде под непрекъснато медицинско наблюдение до пълното и окончателно отзвучаване на симптомите.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем, несвързана с лечение с АСЕ инхибитор, могат да бъдат с повишен риск за ангиоедем при прием на АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3).

За чревен ангиоедем се съобщава рядко при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Тези пациенти са с коремна болка (със или без гадене или повръщане); в някои случаи няма предходен фациален ангиоедем, а нивата на С-1 естеразата са нормални. Ангиоедемът се диагностицира с процедури, включително абдоминално сканиране с компютърен томограф или ултразвук, или при операция, а симптомите преминават след спиране на АСЕ инхибитора. Коремният ангиоедем трябва да се включи в диференциалната диагноза на пациенти на АСЕ инхибитори, които получават коремна болка (вж. точка 4.8).

Комбинирането на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.3). Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза от терапията с периндоприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан е спряно, 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).
Съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с NEP инхибитори (напр. рацекадотрил), mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглипптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушено дишане) (вж. точка 4.5)
Трябва да се подхожда с повишено внимание когато се започва рацекодатрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

Анафилактоидни реакции при афереза с липопротеини с ниска плътност (LDL)
Рядко пациентите, приемали АСЕ инхибитори, при афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат получават животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез временно спиране на лечението с АСЕ инхибитор преди всяка афереза.

Анафилактоидни реакции при десенсибилизация
Пациенти, получавали АСЕ инхибитори по време на терапевтична десенсибилизация (напр. отрова от *hymenoptera*), са получавали анафилактоидни реакции. При същите пациенти, тези реакции са избягнати при временно спиране на АСЕ инхибиторите, но са се появявали отново при подновяване на терапията по невнимание.

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия
Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия са съобщавани при пациенти, получавали АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, неутропения се появява рядко. Периндоприл трябва да се използва изключително внимателно при пациенти с колагенова съдова болест, на имуносупресивно лечение, лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези рискови фактори, особено ако има предходно увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в няколко случая не са отговаряли на интензивно антибиотично лечение. Ако при такива пациенти се използва периндоприл, препоръчително е периодично

се наблюдава броя на белите кръвни клетки, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка проява на инфекция (напр. възпалено гърло, повишена температура).

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 е допринасящ фактор. Загубата на бъбречна функция може да настъпи при минимални изменения в серумния креатинин, дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)
Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).
Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.
АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Първичен хипералдостеронизъм
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 при тези пациенти.

Бременност
Инхибитори на АСЕ не трябва да се започват по време на бременност. Освен в случаите, когато непрекъснатото лечение с АСЕ инхибитори се счита за съществено, пациентките, които планират бременност, трябва да бъдат насочени към алтернативни антихипертензивни лечения, които са с установен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде незабавно преустановено, и ако е уместно, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Предпазни мерки при употреба

Хипотония
АСЕ инхибиторите могат да предизвикат спадане на кръвното налягане. Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония и с по-голяма вероятност се развива при пациенти, които са били хиповолемични, напр. при диуретична терапия, диета с ограничаване на сол, диализа, диария или повръщане, или са имали тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, кръвното налягане, бъбречната функция и серумния калий трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани по време на лечение с комбинация на периндоприл и амлодипин. Подобни съображения важат за пациенти с исхемична сърдечна или мозъчносъдова болест, при които прекомерно спадане на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчносъдов инцидент.
Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и, ако е необходимо, да получи интравенозна инфузия с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Преходният хипотензивен отговор не е противопоказание за по-нататъшно приемане на съответните дози, чийто прием обикновено може да продължи без проблеми след повишаване на кръвното налягане вследствие на увеличения обем.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Стеноза на аортна и митрална клапа/хипертрофична кардиомиопатия
Както и останалите ACE инхибитори, периндоприл трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изхода на лявата камера, като при аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Бъбречно увреждане
В случай на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min) се препоръчва индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти (вж. точка 4.2).
Рутинното мониториране на калий и креатинин е част от нормалната медицинска практика при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.8).
При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек, които са лекувани с ACE инхибитори, се наблюдава повишаване на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено обратими след спиране на лечението. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако има и реноваскуларна хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. Някои пациенти с хипертония без видима предходна бъбречна съдова болест, са развили повишаване на стойностите на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено леки и преходни, особено когато периндоприл се прилага едновременно с диуретици. Малко по-голяма е вероятността това да се случи при пациенти с предходно бъбречно увреждане.

Чернодробна недостатъчност
Рядко, ACE инхибиторите са свързвани със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти, получаващи ACE инхибитори, които развият иктер или изразено повишение на чернодробните ензими, трябва да спрат приема на ACE инхибитори и да бъдат адекватно проследени (вж. точка 4.8).

Раса
ACE инхибиторите причиняват по-висока честота на ангиоедем при пациенти от черната раса в сравнение с тези от останалите раси.
Както при останалите ACE инхибитори, периндоприл може да бъде по-слабо ефективен по отношение понижаване на кръвното налягане при пациенти от черната раса, отколкото при останалите пациенти, вероятно поради по-изразеното разпространение на състояния с нисък ренин в популацията с хипертония при черната раса.

Кашлица
Има съобщения за кашлица при употребата на инхибитори на ACE. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, персистираща и преминава след спиране на лечението. Индуцираната от инхибитор на ACE кашлица трябва да се счита за част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Операция/анестезия
При пациенти подложени на голяма операция или по време на анестезия с продукти, които предизвикват хипотония, комбинацията от периндоприл и амлодипин може да блокира формирането на ангиотензин II вторично на компенсаторното освобождаване на ренин. Лечението трябва да бъде прекратено един ден преди операцията. Ако се развие хипотония и се счита, че се дължи на този механизъм, това може да се коригира с увеличаване на обема.

Хиперкалиемия
Повишавания на серумния калий се наблюдават при някои пациенти лекувани с ACE инхибитори, включително периндоприл. ACE инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват пациенти с бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, напреднала възраст (> 70 години), захарен диабет, вметнатите събития, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид),

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или пациенти приемащи други лекарства, свързани с повишавания на серумния калий (напр. хепарин, котримоксазол, известен още като триметоприм/сулфаметоксазол) и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин рецепторни блокери. Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, могат да доведат до значимо повишаване на серумния калий.

Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин рецепторните блокери трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, приемащи ACE инхибитори, а серумният калий и бъбречната функция трябва да се наблюдават. Ако едновременната употреба на гореспоменатите вещества се счита за подходяща, те трябва да бъдат използвани с повишено внимание и при често контролиране на серумния калий (вж. точка 4.5).

Пациенти с диабет
При пациенти с диабет, лекувани с перорални противодиабетни продукти или инсулин, гликемичният контрол трябва да бъде непрекъснато наблюдаван през първия месец от лечението с ACE инхибитор (вж. точка 4.5).

Свързани с амлодипин

Предпазни мерки при употреба
Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертензивна криза не са установени.

Сърдечна недостатъчност
Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. При продължително, контролирано с плацебо проучване при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (клас по NYHA III и IV), съобщаваната честота на белодробен оток е по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те може да повишат риска от последващи сърдечносъдови събития и смъртност.

Чернодробно увреждане
Полуживотът на амлодипин се удължава, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с увредена чернодробна функция; препоръки за дозировка не са установени. Поради това лечението с амлодипин трябва да започва с доза в по-ниския край на дозовия диапазон, като се внимава както при началното лечение, така и при повишаване на дозата. Бавно титриране на дозата и внимателно мониториране може да се налагат при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Старческа възраст
При пациенти в старческа възраст повишаването на дозата трябва да се извършва внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречна недостатъчност
Амлодипин може да се използва при такива пациенти в нормални дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не се свързват със степен на бъбречно увреждане. Амлодипин не може да се диализира.

Свързани с комбинацията от периндоприл и амлодипин

Всички предупреждения, свързани с всеки от отделните компоненти, изброени по-горе, трябва да се отнасят също и за фиксираната комбинация от периндоприл и амлодипин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Предупреждения при употреба

Лекарствени взаимодействия
Едновременната употреба на комбинацията от периндоприл и амлодипин с литий, калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки или дантролен не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

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.

Изомалт
Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързани с периндоприл

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

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем
Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4). Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза от терапията с периндоприл. Лечение с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след приема на последната доза от сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).
Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Лекарства предизвикващи хиперкалиемия
Въпреки, че серумният калий обикновено остава в нормални граници, хиперкалиемия може да се появи при някои пациенти, лекувани с периндприл/амлодипин. Някои лекарствени продукти или терапевтични класове могат да повишат риска от хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери, НСПВС, хепарини, имуносупресивни средства, като циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Комбинирането на тези лекарствени продукти повишава риска от хиперкалиемия. Поради това, комбинирането на периндоприл/амлодипин с гореспоменатите лекарства не се препоръчва. Ако е предписана едновременна употреба, трябва да се подхожда с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

Съпътстващото приложение е противопоказано (вж. точка 4.3):

Алискирен
При пациентите с диабет или бъбречно увреждане, нараства рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечно-съдовата заболеваемост и повишаване на смъртността.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Екстракорпорални лечения
Екстракорпорални лечения, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) или афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат, може да повиши риска от тежки анафилактоидни реакции (вж. точка 4.3). При необходимост от подобно лечение трябва да се обмисли използването на друг тип диализни мембрани или на антихипертензивно средство от друг клас.

Съпътстващото приложение не се препоръчва (вж. точка 4.4)

Алискирен
При пациентите, които нямат диабет или бъбречно увреждане, нараства рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност.

Едновременно лечение с АСЕ инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери
В литературата се съобщава, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност или диабет с терминално органно увреждане едновременното лечение с АСЕ инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери е свързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение със самостоятелното приложение на лекарствен продукт, влияещ върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Двойна блокада (напр. чрез комбиниране на АСЕ инхибитор с ангиотензин II рецепторен антагонист) трябва да се ограничи до индивидуално определени случаи при стриктно наблюдение на бъбречната функция, нивата на калия и кръвното налягане.

Естрамустин
Риск от повишаване на нежеланите реакции като ангионевротичен оток (ангиоедем).

Калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид и др.), калиеви соли
Хиперкалиемия (потенциално летална), особено в условията на бъбречно увреждане (адитивни хиперкалиемични ефекти). Комбинирането на периндоприл с горепосочените лекарствени продукти не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако едновременната употреба е въпреки това показана, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на стойностите на серумния калий. За употребата със спиронолактон при сърдечна недостатъчност, виж по-долу.

Литий
Има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност (тежка невротоксичност) при едновременно приложение с АСЕ инхибитори. Комбинирането на периндоприл с литий не се препоръчва. Ако тази комбинация е доказано необходима, препоръчително е внимателно да се мониторират серумните нива на литий (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение, което изисква специално внимание:

Противодиабетни продукти (инсулини, перорални хипогликемични средства)
Епидемиологичните проучвания предполагат, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и противодиабетни лекарствени средства (инсулини, перорални хипогликемични средства) може да доведе до засилен ефект на намаляване на кръвната захар с риск от хипокалиемия. Това явление изглежда е по-вероятно да възникне през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Калий несъхраняващи диуретици
Пациенти на лечение с диуретици и особено тези, които са с хиповолемия и/или загуба [illegible] могат да получат силно понижение на кръвното налягане след започване на терапията с АСЕ инхибитори. Вероятността от хипотонични ефекти може да се намали чрез спиране на диуретика, чрез повишаване на обема на течностите или на приема на соли преди започване на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

лечението с ниски и постепенно нарастващи дози периндоприл.
При артериална хипертония, когато предишната терапия с диуретик може да е предизвикала загуба на сол/обем, или диуретикът трябва да бъде спрян преди започване на АСЕ инхибитора, като в такъв случай може отново да се включи калий несъхраняващ диуретик или да се започне АСЕ инхибитор с ниски дози, които постепенно да се повишават.
При лекувана с диуретици застойна сърдечна недостатъчност, лечението с АСЕ инхибитор трябва да започва с много ниски дози, възможно след понижаване на дозата на съвместно прилагания калий несъхраняващ диуретик.
Във всички случаи, бъбречната функция (нивата на креатинина) трябва да се проследяват 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 недостатъчноет от клас II-IV (NYHA) с фракция на изтласкване <40% и предходно лечение с АСЕ инхибитори и бримкови диуретици, съществува риск от хиперкалиемия (потенциално фатална), особено в случай на неспазване на препоръките за тази комбинация. Преди започване на комбинацията трябва да се установи липса на хиперкалиемия и бъбречно увреждане.
Препоръчва се внимателно проследяване на калиемията и креатининемията през първия месец от лечението веднъж седмично в началото и след това.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден
Когато АСЕ инхибитори се прилагат едновременно с НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в схеми с противовъзпалителна доза, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС), може да се намали антихипертензивният ефект. Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с незадоволителна предходна бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага внимателно, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се прецени мониториране на бъбречната функция след започване на съпътстващо лечение, както и периодично след това.

<u>Съпътстваща употреба, която изисква внимание</u>

Симпатикомиметици
Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ инхибиторите.

Злато
Нитритоидни реакции (симптомите включват зачервяване на кожата на лицето, гадене, повръщане и хипотония) са били съобщавани рядко при пациенти, лекувани с инжекционно злато (натриев ауротиомалат) и съпътстващо лечение с АСЕ инхибитор, включително периндоприл.

<u>Свързани с амлодипин</u>

<u>Съпътстващо приложение не се препоръчва</u>

Дантролен (инфузия)
При животни са наблюдавани случаи на летално камерно мъждене и сърдечносъдов колапс във връзка с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риска от хиперкалиемия е препоръчително съпътстващото лечение с блокери на калциевите канали, като амлодипин да се избягва при пациенти, податливи на малигнена хипертермия, при лечение на малигнена хипертермия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

<u>Съпътстващо лечение, което изисква специално внимание</u>
Индуктори на CYP3A4
При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

CYP3A4 инхибитори
Едновременната употреба на силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително повишение на експозицията на амлодипин. Клиничното значение на тези ФК вариации може да бъде по-изявено в старческа възраст. Може да се наложи клинично наблюдение и адаптиране на дозата.

Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин и амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, когато амлодипин се прилага едновременно с кларитромицин.

<u>Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид</u>

Понижаващият кръвното налягане ефект на амлодипин допълва ефектите на други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства.

Такролимус
Съществува риск от повишени нива на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с амлодипин. За да се избегне токсичността на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и коригиране на дозата на такролимус, когато е подходящо.

mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin) инхибитори
mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са CYP3A субстрати. Амлодипин е слаб CYP3A инхибитор. При едновременна употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да повиши експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин
Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации с изключение при пациенти с бъбречна трансплантация, при които са наблюдавани вариабилни повишения на най-ниската концентрация на циклоспорин (средно от 0% - 40%). Трябва да се обсъди проследяване на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация, които приемат амлодипин и дозата на циклоспорин да се намали при необходимост.

Симвастатин
Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин води до 77% повишаване на експозицията на симвастатин в сравнение със самостоятелно прилаган симвастатин. Дозата на симвастатин трябва да се ограничи до 20 mg дневно при пациенти на амлодипин.

<u>Други комбинации</u>
В проучвания на клиничните взаимодействия, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Прилагането на амлодипин заедно с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като бионаличността може да нарасне при някои пациенти, което да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Свързани с комбинацията от периндоприл и амлодипин

Съпътстващо лечение, което изисква специално внимание

Баклофен
Потенциране на антихипертензивния ефект. Контрол на кръвното налягане и адаптиране на дозата на антихипертензивния продукт, ако е необходимо.

Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид

Антихипертензивни продукти (като бета-блокери) и вазодилататори
Едновременната употреба с тези продукти може да увеличи хипотензивния ефект на периндоприл и амлодипин. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане и поради това трябва да се извършва с повишено внимание.

Кортикостероиди, тетракозактид
Намаляване на антихипертензивния ефект (задръжка на соли и вода поради кортикостероидите).

Алфа-блокери (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин)
Повишен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония.

Амифостин
Може да потенцира антихипертензивния ефект на амлодипин.

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици
Повишен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Като се имат предвид ефектите на отделните компоненти на този комбиниран продукт върху бременността и кърменето:
Комбинацията от периндоприл и амлодипин не се препоръчва през първия триместър на бременността. Комбинацията от периндоприл и амлодипин е противопоказана през втория и третия триместър на бременността.
Комбинацията от периндоприл и амлодипин не се препоръчва при кърмене. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати приема на комбинацията от периндоприл и амлодипин, като се вземе предвид важността на това лечение за майката.

Бременност

Свързани с периндоприл

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

Епидемиологичните доказателства относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър от бременността, не са убедителни; малко повишение на риска обаче не може да се изключи. Освен в случаите, когато непрекъснатото лечение с ACE инхибитори се счита за съществено, пациентките, които планират бременност, трябва да бъдат насочени към алтернативни антихипертензивни лечения, които са с установен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да бъде незабавно преустановено и ако е уместно, да се започне алтернативно лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Известно е, че експозицията при лечение с АСЕ инхибитори през втория и третия триместър индуцира при хора фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамниоза, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).
При експозиция на АСЕ инхибитор след втория триместър на бременността, е препоръчителна ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа.
Деца, чиито майки са приемали АСЕ инхибитор трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Свързани с амлодипин
Безопасността на амлодипин при бременност не е установена при хора.
При проучвания върху животни се наблюдава репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Употреба при бременност се препоръчва само ако няма по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване носи по-голям риск за майката и плода.

Кърмене

Свързани с периндоприл
Тъй като липсва информация за употребата на периндоприл при кърмене, периндоприл не се препоръчва и алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност при кърмене са за предпочитане, особено при новородено или недоносено дете.

Свързани с амлодипин
Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3 – 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекрати кърменето или да се продължи/прекрати лечението с амлодипин, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с амлодипин за майката.

Фертилитет

Свързани с периндоприл
Няма ефект върху репродуктивната функция или фертилитета.

Свързани с амлодипин
Има съобщения за обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите при някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване с плъхове са наблюдавани нежелани реакции по отношение на мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма извършвани проучвания за ефектите на комбинацията от периндоприл и амлодипин върху способността за шофиране и работа с машини.

Амлодипин повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите страдат от замайване, главоболие, умора, изтощение или гадене, способността да се реагира може да бъде увредена. Препоръчително е да се внимава, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а) Резюме на профила на безопасност
Най-често съобщаваните нежелани реакции, съобщавани с периндоприл и амлодипин поотделно са: оток, сомнолентност, замаяност, главоболие (особено в началото на лечението), дисгеузия, парестезия, зрително увреждане (включително диплопия), тинитус, световъртеж,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

сърцебиене, зачервяване, хипотония (и ефекти, свързани с хипотония), диспнея, кашлица, коремна болка, гадене, повръщане, диспепсия, промяна в навиците за дефекация, диария, констипация, пруритус, обрив, екзантема, подуване на ставата (подуване на глезените), мускулни спазми, умора, астения.

б) Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на клинични проучвания и/или постмаркетинговия период при употреба на периндоприл или амлодипин, приемани поотделно и оценени съгласно системо-органната класификация на MedDRA и при следната честота:

Много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Амлодипин	Периндоприл
Инфекции и инфестации	Ринит	Нечести	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	-	Нечести*
	Левкопения/неутропения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Агранулоцитоза или панцитопения (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Ензимно обусловена хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на G-6PDH (вж. точка 4.4)	-	Много редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Много редки	Нечести
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)	-	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	Много редки	-
	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	Нечести*
	Хипонатриемия	-	Нечести*
	Хиперкалиемия, обратима при спиране на лечението (вж. точка 4.4)	-	Нечести*
Психични нарушения	Безсъние	Нечести	-
	Промени в настроението (включително тревожност)	Нечести	Нечести
	Депресия	Нечести	Нечести
	Нарушения на съня	-	Нечести
Нарушения на нервната система	Сомнолентност (особено в началото на лечението)	Чести	Нечести*
	Замайване (особено в началото на лечението)	Чести	Чести
	Главоболие (особено в началото на лечението)	Чести	Чести
	Дизгеузия	Нечести	Чести
	Тремор	Нечести	-
	Хипоестезия	Нечести	-
	Парестезия	Нечести	Чести
	Синкоп	Нечести	Нечести
	Хипертония	Много редки	-
	Периферна невропатия	Много редки	-
	Екстрапирамидни нарушения (екстрапирамиден синдром)	С неизвестна честота	-

	Мозъчносъдов инцидент, вероятно вторичен вследствие на ексцесивна хипотония при рискови пациенти (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Обърканост	Редки	Много редки
Нарушения на очите	Нарушения на зрението	Чести	Чести
	Диплопия	-	Чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	Нечести	Чести
	Вертиго	-	Чести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Чести	Нечести*
	Тахикардия	Нечести	-
	Стенокардия (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Инфаркт на миокарда, възможно вторичен поради прекомерна хипотония при пациенти с висок риск (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	Нечести	Много редки
Съдови нарушения	Зачервяване на лицето	Чести	Редки
	Хипотония (и ефекти, свързани с хипотония)	Нечести	Чести
	Васкулит	Много редки	Нечести*
	Феномен на Raynaud	-	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Задух	Нечести	Чести
	Кашлица	Нечести	Чести
	Бронхоспазъм	-	Нечести
	Еозинофилна пневмония	-	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Гингивална хиперплазия	Много редки	-
	Коремна болка	Чести	Чести
	Гадене	Чести	Чести
	Повръщане	Нечести	Чести
	Диспепсия	Чести	Чести
	Промяна в изхожданията	Чести	-
	Сухота в устата	Нечести	Нечести
	Диария	Чести	Чести
	Констипация	Чести	Чести
	Панкреатит	Много редки	Много редки
	Гастрит	Много редки	-
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит, жълтеница Хепатит – цитолитичен или холестатичен (вж. точка 4.4)	Много редки -	- Много редки
	Повишени чернодробни ензими (най-често с холестаза)	Много редки	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Едем на Квинке Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4)	Много редки Много редки	- Нечести
	Еритема мултиформе	Много редки	Много редки
	Алопеция	Нечести	Нечести
	Пурпура	Нечести	Нечести
	Промяна в цвета на кожата	Нечести	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести	Нечести
	Пруритус	Нечести	Чести

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

	Обрив, екзантема	Нечести	Чести
	Уртикария (вж. точка 4.4)	Нечести	Нечести
	Синдром на Стивънс-Джонсън	Много редки	-
	Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота	-
	Ексфолиативен дерматит	Много редки	-
	Раакции на фоточувствителност	Много редки	Нечести*
	Обостряне на псориазис	-	Редки
	Пемфигоид	-	Нечести*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Оток на ставите (оток на глезените)	Чести	-
	Артралгия	Нечести	Нечести*
	Миалгия	Нечести	Нечести*
	Мускулни спазми	Чести	Чести
	Болка в гърба	Нечести	-
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Микционни нарушения, никтурия, полакиурия	Нечести	-
	Бъбречно увреждане	-	Нечести
	Анурия/олигурия	-	Редки
	Остра бъбречна недостатъчност	-	Редки
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Гинекомастия	Нечести	-
	Еректилна дисфункция	Нечести	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Оток	Много чести	-
	Периферен оток	-	Нечести
	Умора	Чести	-
	Гръдна болка	Нечести	Нечести*
	Астения	Чести	Чести
	Болка	Нечести	-
	Неразположение	Нечести	Нечести*
	Пирексия	-	Нечести*
Изследвания	Повишаване на телесно тегло, загуба на телесно тегло	Нечести	-
	Повишен билирубин в кръвта	-	Редки
	Повишаване на чернодробните ензими	-	Редки
	Повишаване на уреята в кръвта	-	Нечести*
	Повишен креатинин в кръвта	-	Нечести*
	Понижаване на хемоглобина и хематокрита	-	Много редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	-	Нечести*

** Честота, изчислена на база на клинични изпитвания за нежелани събития, получени от спонтанни съобщения*

<u>Съобщаване на подозирани нежелани реакции</u>

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

4.9 Предозиране

Няма информация за предозиране с комбинацията от периндоприл и амлодипин при хора.

За амлодипин опитът с преднамерено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми: от наличните данни може да се предполага, че при голямо предозиране може да се стигне до изразена периферна вазодилатация и възможна рефлексна тахикардия. Има съобщения за изразена и вероятно продължителна системна хипотония до и включително шок с фатален край.

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

Лечение: клинично значимата хипотония поради предозиране на амлодипин изисква активно сърдечносъдово поддържащо лечение с често мониториране на сърдечната и дихателна функция, поставяне крайниците на високо и внимание към циркулаторния обем и отделената урина.

Вазоконстриктор може да бъде полезен за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, при положение, че няма противопоказания за приложението. Интравенозен калциев глюконат може да бъде полезен за обръщане на ефекта от блокадата на калциевите канали.

В някои случаи може да е добре да се направи стомашен лаваж. При здрави доброволци употребата на активен въглен до 2 часа след приложението на амлодипин 10 mg понижава абсорбцията на амлодипин.
Тъй като амлодипин е с висока степен на протеиново свързване е малко вероятно диализата да бъде полезна.

За периндоприл данните относно предозиране при хора са ограничени.

Симптомите при предозиране на АСЕ инхибитори могат да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни смущения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замайване, тревожност и кашлица.
Препоръчителното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на нормален физиологичен разтвор. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в шоково положение. Ако има възможност, може да се обмисли лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозно приложение на катехоламини. Периндоприл може да се отстрани от системното кръвообращение с хемодиализа (вж. точка 4.4). Лечение с пейсмейкър е показано при резистентна на лечение брадикардия. Често трябва да се наблюдават жизнените показатели, серумните електролити и концентрацията на креатинин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори и блокери на калциевите канали, АТС код: C09BB04.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Периндоприл

Механизъм на действие

Периндоприл е инхибитор на ензима, който конвертира ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин конвертиращ ензим ACE). Конвертиращият ензим, или киназа, е екзопептидаза, която позволява превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторен ангиотензин II, както и причиняване на разграждане на вазодилататора брадикинин в неактивен хептапептид. Потискането на ACE води до намаление на ангиотензин II в плазмата, което води до повишена активност на плазмения ренин (чрез потискане на обратната връзка на рениновото освобождаване) и намалена секреция на алдостерон. Тъй като ACE инактивира брадикинина, потискането на ACE води и до повишена активност на циркулиращите и локални каликреин-кинин системи (а така и активиране на простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за намаляващото кръвното налягане действие на ACE инхибиторите и е частично отговорно за някои от техните странични ефекти (напр. кашлица).

Периндоприл действа чрез своя активен метаболит, периндоприлат. Останалите метаболити не показват инхибиторна активност по отношение на ACE *in vitro*.

Клинична ефикасност и безопасност

Хипертония
Периндоприл е активен във всички степени на хипертония: лека, умерена, тежка; наблюдава се намаление на систоличното и диастоличното кръвно налягане в легнало и изправено положение.

Периндоприл намалява съдовата резистентност, което води до понижаване на кръвното налягане. В резултат, периферният кръвен ток нараства, без това да има ефект върху сърдечната честота.

Като правило бъбречният кръвоток се повишава, докато скоростта на гломерулната филтрация (СГФ) обикновено е непроменена.
Антихипертензивната активност е максимална между 4 и 6 часа след единична доза и се поддържа най-малко 24 часа: минималните ефекти са около 87-100 % от максималните ефекти. Понижението на кръвното налягане се развива бързо. При реагиращите на лечението пациенти, нормализиране се постига до един месец и продължава да се поддържа без поява на тахифилаксия.
Спирането на лечението не води до обратен ефект.

Периндоприл намалява левокамерната хипертрофия.

При хора, периндоприл доказано проявява вазодилататорни свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и понижава съотношението стена/лумен на малките артерии.

Стабилна коронарна болест
Проучването EUROPA е многоцентрово, международно, рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано с плацебо клинично проучване, продължило 4 години.
12 218 пациенти на възраст над 18 години са рандомизирани да получат 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентни на 10 mg периндоприлов аргинин) (n=6 110) или плацебо (n=6 108).
Проучената популация е с данни за коронарна болест на сърцето без данни за клинично проявена сърдечна недостатъчност. Общо 90% от пациентите са с предходен миокарден инфаркт и/или предходна коронарна реваскуларизация. Повечето от пациентите са приемали лекарство по проучването в допълнение към конвенционално лечение, включващо тромбоцитни инхибитори, продукти за понижаване на липидите и бета-блокери.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Основният критерий за ефикасност е съставен и включва сърдечносъдова смъртност, нефатален инфаркт на миокарда и/или сърдечен арест с успешна реанимация. Лечението с 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентни на 10 mg периндоприлов аргинин) един път дневно води до значително абсолютно понижение на основната крайна точка с 1,9% (относително понижение на риска с 20%, 95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001).
При пациенти с анамнеза на миокарден инфаркт и/или реваскуларизация, се наблюдава абсолютно намаление с 2,2% съответстващо на RRR от 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – p<0,001) в основната крайна точка в сравнение с плацебо.

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

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер.
ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова 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 ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.
ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.
ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Амлодипин

Механизъм на действие

Амлодипин е инхибитор от дихидропиридиновата група на инфлукса на калциевите йони (бавен блокер на каналите или антагонист на калциевите йони) и потиска трансмембранния инфлукс на калциеви йони в сърдечната и съдова гладка мускулатура.

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

- Амлодипин дилатира периферните артериоли и така намалява общото периферно съпротивление (следнатоварване), срещу което работи сърцето. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това разтоварване на сърцето намалява консумацията на енергия от сърдечния мускул и кислородните потребности.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва и дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните участъци. Това дилатиране повишава подаването на кислород към миокарда при пациенти със спазъм на коронарните артерии (ангина на Принцметал).

Клинична ефикасност и безопасност

При пациенти с хипертония, дозирането един път дневно осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение през целия интервал от 24 часа. Поради бавното начално действие, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

При пациенти със стенокардия, прилагането един път дневно на амлодипин повишава общото време на физическо натоварване, времето до начало на стенокардния пристъп и времето до потискане с 1 mm на ST сегмента, като намалява както честотата на стенокардните пристъпи, така и консумацията на таблетки глицерилтринитрат.

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

Исхемична болест на сърцето (ИБС)
Ефективността на амлодипин в предотвратяване на клинични събития при пациенти с ИБС е оценено в независимо, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано с плацебо проучване на 1 997 пациенти; Сравнение на амлодипин с еналаприл при ограничаване появата на тромбоза (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – CAMELOT). От тези пациенти, 663 са лекувани с амлодипин 5-10 mg, 673 са лекувани с еналаприл 10-20 mg и 655 пациенти са получавали плацебо в допълнение към стандартно лечение със статини, бета-блокери, диуретици и аспирин в продължение на 2 години. Основните резултати по отношение на ефикасността са представени на Таблица 1. Резултатите показват, че лечението с амлодипин се свързва с по-малко хоспитализации за стенокардия и процедури за реваскуларизация при пациенти с ИБС.

Таблица 1. Честота на значими клинични резултати в CAMELOT

Сърдечносъдови събития, брой (%)				Амлодипин с/у плацебо	
Резултати	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Коефициент на риска (95% CI)	*P* стойност
Първична крайна точка Сърдечносъдови нежелани събития	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Индивидуални компоненти					
Коронарна реваскуларизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Хоспитализация за стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нефатален ИМ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсулт или TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Сърдечносъдова смърт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Хоспитализация за ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Реанимиран сърдечен арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Новопоявила се периферна съдова болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Съкращения: ЗСН - застойна сърдечна недостатъчност; CI - доверителен интервал; ИМ - инфаркт на миокарда; TIA - преходно нарушение на мозъчното кръвообращение

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Сърдечна недостатъчност

Хемодинамични проучвания и проведени на база физическо натоварване контролирани клинични изпитвания при пациенти с Клас II-IV сърдечна недостатъчност по NYHA показват, че амлодипин не води до клинично влошаване според измерения чрез толеранс към физическо натоварване, фракция на изтласкване на лявата камера и клинична симптоматология.
Контролирано с плацебо проучване (PRAISE) предназначено за оценка на пациенти с Клас III-IV сърдечна недостатъчност по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и ACE инхибитори показва, че амлодипин не води до повишаване на риска от смъртност или комбинирана смъртност и заболеваемост със сърдечна недостатъчност.
При проследяващо, продължително, контролирано с плацебо проучване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти с клас III и IV сърдечна недостатъчност по NYHA без клинични симптоми или обективни находки, предполагащи или обуславящи исхемично заболяване, на стабилни дози ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата сърдечносъдова смъртност. В същата популация амлодипин се свързва с повече съобщения за белодробен оток.

Изпитване с лечение за профилактика на сърдечен пристъп (ALLHAT)

Рандомизирано, двойно-сляпо проучване върху заболеваемост и смъртност със заглавие Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) (изпитване на антихипертензивно и намаляващо липидите лечение за предотвратяване на сърдечен пристъп) е проведено за сравняване на по-новите терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (блокер на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/ден (ACE инхибитор) като първи избор и тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/ден при лека до умерена хипертония. Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 или повече години са рандомизирани и проследени средно 4,9 години. Пациентите са имали най-малко един допълнителен рисков фактор за КБС, включително: предходен инфаркт на миокарда или инсулт > 6 месеца преди включването или документация за друго атеросклеротично ССЗ (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана с ЕКГ или ехокардиография (20,9%), настоящи пушачи (21,9%).
Основната крайна точка е съставна с фатална КБС или нефатален миокарден инфаркт. Няма значителни разлики в основната крайна точка между базираната на амлодипин терапия и базираната на хлорталидон терапия: RR 0,98 (95% CI(0,90-1,07) p=0,65). Сред вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставен комбиниран сърдечносъдов показател) е значително по-висока в групата на амлодипин в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% с/у 7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001)). Няма обаче значителни разлики в смъртността поради всякакви причини между базираната на амлодипин терапия и базираната на хлорталидон терапия, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Педиатрична популация (на възраст 6 и повече години)

В проучване с 268 деца на възраст 6-17 години с предимно вторична хипертония, сравняващо 2,5 mg доза и 5,0 mg доза амлодипин с плацебо се установява, че и двете дози намаляват значително систоличното кръвно налягане статистически значимо повече от плацебо. Разликата между двете дози не е статистически значима.

5.2 Фармакокинетични свойства

Скоростта и размерът на абсорбция на периндоприл и амлодипин от комбинацията не се различава значимо от скоростта и размера на абсорбция на периндоприл и амлодипин от индивидуалните таблетни форми.

Периндоприл

Абсорбция

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Периндоприл е предлекарство. От приложената доза периндоприл, 27% достигат кръвообращението като активен метаболит периндоприлат. В допълнение към активния периндоприлат, периндоприл има пет метаболита, всички те са неактивни. Максимални плазмени концентрации на периндоприлат се достигат за 3 до 4 часа.

Приемането на храна намалява превръщането до периндоприлат, оттук и бионаличността, поради което периндоприл трябва да се прилага перорално като еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

Доказана е линейна връзка между дозата периндоприл и нейната плазмена експозиция.

Разпределение

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

Елиминиране

Периндоприлат се елиминира с урината и терминалният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, което води до постигане на равновесно състояние за 4 дни.

Специални популации
Елиминирането на периндоприлат се понижава при пациенти в старческа възраст, а също и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2). Поради това обичайното медицинско проследяване ще включва често мониториране на креатинин и калий.

Чернодробно увреждане
Диализният клирънс на периндоприлат е равен на 70 ml/min.
Кинетиката на периндоприл се променя при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на майчината молекула се редуцира наполовина. Количеството на формирания периндоприлат обаче не се намалява и поради това не е необходимо да се коригира дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Амлодипин

Абсорбция, разпределение, свързване с плазмените протеини

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с максимални кръвни нива между 6-12 часа след прием. Абсолютната бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. Проучвания *in vitro* показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин се свързва с плазмените протеини. Бионаличността на амлодипин не се влияе от приема на храна.

Биотрансформация/елиминиране

Терминалният плазмен елиминационен полуживот е около 35-50 часа и съответства на дозиране един път дневно. Амлодипин се метаболизира екстензивно от черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от основното съединение и 60% от метаболитите се екскретират с урината.

Старческа възраст
Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е сходно при хора в старческа възраст и по-млади индивиди. Клирънсът на амлодипин е с тенденция да се понижава, което води до повишени AUC и елиминационен полуживот при пациенти в старческа възраст. Повишаването на AUC и елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са според очакваните за проучените възрастови групи пациенти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Чернодробно увреждане
Наличните клинични данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане са много ограничени. Пациентите с чернодробна недостатъчност са с намален клирънс на амлодипин, което води до удължен полуживот и повишаване на AUC с приблизително 40-60%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Периндоприл

В проучвания за хронична перорална токсичност (плъхове и маймуни), целевият орган е бъбрекът, с обратимо увреждане.

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

Проучванията върху репродуктивната токсичност (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват данни за ембриотоксичност или тератогенност. Инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим обаче, като клас, доказано индуцират нежелани реакции, свързани със забавено развитие на плода, водещо до смърт на плода и вродени дефекти при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и повишена пери- и постнатална смъртност. Няма нарушение на фертилитета както при женски, така и при мъжки плъхове.

Не е наблюдавана карциногенност при продължителни проучвания на плъхове и мишки.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност
Репродуктивните проучвания при плъхове и мишки показват забавяне по отношение датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена преживяемост на новородените при дози приблизително 50 пъти по-високи от максимално препоръчителните дози за хора на базата на mg/kg.

Ефект върху фертилитета
Няма ефект върху фертилитета на плъхове третирани с амлодипин (мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди зачеване) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза при хора от 10 mg на база mg/m^2). В друго проучване, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипинов безилат за 30 дни в доза, сравнима с тази при хора на база mg/kg, се установява намаляване на плазмения фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и намаляване плътността на спермата и броя на зрелите сперматозоиди и клетки на Sertoli.

Карциногенеза и мутагенеза
Плъхове и мишки третирани с амлодипин в храната в продължение на две години, в концентрации, изчислени да осигуряват нива на дневна доза 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден не показват данни за карциногенност. Най-високата доза (за мишки, подобна на, и за плъхове два пъти* максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg на база mg/m^2) е близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.
Проучванията за мутагенност не показват лекарствено обусловени ефекти на генно или хромозомно ниво.

* На базата на пациент с тегло 50 kg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенкарбонат
Повидон К 30
Изомалт
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат (Тип А)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бяла непрозрачна PP опаковка за таблетки и бяла непрозрачна PE запушалка със сушител с PE дозатор със защита срещу отваряне.

<u>Залпам 5 mg/5 mg таблетки</u>
Опаковки от 10, 30 и групова опаковка от 90 (3 опаковки x 30) таблетки.

<u>Залпам 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg таблетки</u>
Опаковки от 30 и групова опаковка от 90 (3 опаковки x 30) таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Залпам 5 mg/5 mg таблетки Рег. №20210269
Залпам 5 mg/10 mg таблетки Рег. №20210270
Залпам 10 mg/5 mg таблетки Рег. №20210271
Залпам 10 mg/10 mg таблетки Рег. №20210272

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Дата на първо разрешаване: 03 септември 2021 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •