

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg comprimate filmate

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține perindopril 1,704 mg corespunzător la perindopril tosilat 2,5 mg, convertit *in situ* la perindopril sub formă de sare de sodiu și indapamidă 0,625 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 74,056 mg.

Pentru lista tuturor excipientilor, vezi pct. 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

Comprimate filmate în formă de capsulă, biconvexe, de culoare albă, de aproximativ 4 mm lățime și 8 mm lungime, marcate cu o linie mediană pe o față și netede pe cealaltă față.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

### **4. DATE CLINICE**

#### **4.1 Indicații terapeutice**

Hipertensiune arterială esențială.

#### **4.2 Doze și mod de administrare**

Doze

Doza uzuală este de un comprimat filmat Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg pe zi, administrat în doză unică, de preferat dimineața înainte de masă. Dacă tensiunea arterială nu este controlată după o lună de tratament, doza poate fi dublată.

#### Grupe speciale de pacienti

*Vârstnici (vezi pct. 4.4)*

Tratamentul trebuie inițiat cu doza uzuală de un comprimat filmat Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg pe zi.

*Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)*

Tratamentul este contraindicat în insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min).

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min), doza maximă trebuie să fie un comprimat Perindopriltosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg pe zi.

La pacienții cu clearance-ul creatininei mai mare sau egal cu 60 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei.

În general, controalele medicale uzuale ulterioare vor include monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatic ale creatininei și potasiului.

*Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2):*

În insuficiență hepatică severă, tratamentul este contraindicat.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, nu este necesară ajustarea dozelor.

*Copii și adolescenți*

Perindopriltosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg nu trebuie utilizat la copiii și adolescenții deoarece eficacitatea și tolerabilitatea perindoprilului la copiii și adolescenții, singur sau în combinație, nu au fost încă stabilite.

Mod de adminstrare  
Administrare orală.

#### **4.3 Contraindicații**

*Legate de perindopril:*

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare alt inhibitor al ECA
- Antecedente de angioedem (edem Quincke) asociat cu terapia anterioară cu inhibitor al ECA (vezi pct. 4.4)
- Angioedem ereditar/idiopatic
- Trimestrul al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6.)
- Administrarea concomitentă a Perindopriltosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Perindopril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la ultima doză de sacrubil/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).
- Tratamente extracorporele care determină contactul săngelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5)
- Stenoză semnificativă de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

*Legate de indapamidă*

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la orice altă sulfonamidă
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min)
- Encefalopatie hepatică
- Insuficiență hepatică severă
- Hipokaliemie

*Legate de Perindopriltosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg*

- Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Din cauza experienței terapeutice insuficiente, Perindopriltosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg nu trebuie utilizat la:

- Pacienți care efectuează sedințe de dializă
- Pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată, nefratată.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Atenționări speciale

###### Comune perindoprilului și indapamidei

Pentru combinația cu doză mică de Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg nu s-a observat o reducere semnificativă a reacțiilor adverse, în comparație cu cele mai mici doze aprobate ale celor două componente administrate în monoterapie, cu excepția hipokaliemiei (vezi pct. 4.8). O creștere a frecvenței reacțiilor idiosincrazice nu poate fi exclusă dacă pacientul este expus simultan la cele două medicamente antihipertensive, în cazul administrării acestora pentru prima dată. Pentru a minimaliza acest risc, pacientul trebuie atent monitorizat.

###### *Litiu*

De regulă, administrarea concomitentă de litiu și combinația dintre perindopril și indapamidă nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

###### Cu privire la perindopril

###### *Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electrolițiilor și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

*Diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu*  
De regulă, nu se recomandă administrarea concomitentă de perindopril cu diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu (vezi pct. 4.5).

###### *Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie*

La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA au fost raportate cazuri de neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie utilizat cu multă atenție la pacienții cu colagenoză vasculară, la cei tratați cu imunosupresoare, allopurinol sau procainamidă sau la pacienții care prezintă o combinație a acestor factori, mai ales în cazul unei disfuncții renale preexistente. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții severe care, în câteva cazuri, nu au răspuns la terapia intensivă cu antibiotice. Dacă perindoprilul este utilizat la astfel de pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului leucocitelor, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (de exemplu: dureri în gât, febră) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

###### *Hipertensiune renovasculară*

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoza de arteră renală bilaterală sau cu stenoza de arteră renală pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate reprezenta un factor contributor. Pierderea funcției renale poate apărea și doar cu modificări minime ale creatininei serice, chiar și la pacienții cu stenoza de arteră renală unilaterală.

###### *Hipersensibilitate/angioedem*

Cazuri de angioedem la nivelul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui au fost raportate rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril (vezi pct. 4.8). Acestea pot

apărea în orice moment al tratamentului. În asemenea cazuri, tratamentul cu perindopril trebuie întrerupt imediat și se recomandă o monitorizare adecvată, pentru a se asigura disparația completă a simptomelor, înaintea externării pacientului. În cazurile în care edemul s-a limitat la nivelul feței și buzelor, starea pacientului s-a corectat fără tratament, cu toate că antihistaminicele au fost utile pentru ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edemul laringelui poate fi fatal. În cazurile în care sunt implicate limba, glota sau laringele, cu posibilitate de obstrucție a căilor respiratorii, trebuie administrat imediat tratamentul adekvat, care poate include administrarea subcutanată de soluție de adrenalină 1:1000 (0,3 – 0,5 ml) și/sau măsuri care să asigure permeabilitatea căilor respiratorii.

În cazul pacienților aparținând rasei neagre tratați cu inhibitori ai ECA s-a raportat o incidență mai mare a angioedemului, comparativ cu celelalte rase.

Pacienții cu antecedente de angioedem, fără legătură cu terapia cu inhibitori ai ECA, pot avea un risc crescut de angioedem în cazul utilizării inhibitorilor ECA (vezi pct.4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. Acești pacienți au acuzat dureri abdominale (cu sau fără greturi sau vârsături); în unele cazuri pacienții nu au prezentat anterior angioedem facial, iar concentrația plasmatică a esterazei C-1 a fost normală. Angioedemul a fost diagnosticat prin tomografie abdominală, ecografie sau intervenție chirurgicală, iar simptomele s-au ameliorat după întreruperea administrării inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ai ECA care acuză dureri abdominale.

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de perindopril. Tratamentul cu perindopril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai neprilizinei (NEP) (de exemplu: racecadotril), inhibitori ai mTOR (de exemplu: sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu: linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu: umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu: sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu: linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) la un pacient care deja ia un inhibitor ECA.

#### *Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării*

La pacienții tratați cu un inhibitor al ECA, în timpul tratamentului de desensibilizare cu venin de himenoptere (albine, viespi), au fost raportate cazuri izolate de reacții anafilactoide susținute, care pot pune viața în pericol. Tratamentul cu un inhibitor al ECA trebuie efectuat cu prudență la pacienții alergici care urmează tratament de desensibilizare și trebuie evitat la pacienții la care se efectuează imunoterapie cu venin. Cu toate acestea, la pacienții care necesită atât tratament cu inhibitor al ECA, cât și tratament de desensibilizare, aceste reacții adverse pot fi evitate prin întreruperea temporară a administrării inhibitorilor ECA, cu cel puțin 24 ore înaintea inițierea tratamentului de desensibilizare.

#### *Reacții anafilactoide în timpul aferezei LDL*

Au fost raportate cazuri rare de reacții anafilactoide, care au pus viața în pericol, la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, în timpul aferezei LDL cu dextran sulfat. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA înaintea fiecărei afereză.

#### *Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă*

La pacienții care efectuează ședințe de dializă cu membrane cu flux mare (cum ar fi AN 69®), tratați în același timp cu un inhibitor al ECA au fost raportate cazuri de reacții anafilactoide. La acești pacienți se poate lua în considerare utilizarea unui alt tip de membrană pentru dializă sau a unei alte clase de antihipertensive.

### *Aldosteronism primar*

În general, pacienții cu aldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea acestui medicament nu este recomandată.

### *Sarcina*

În timpul sarcinii nu trebuie inițiat tratamentul cu inhibitori ai ECA. Cu excepția cazurilor în care tratamentul cu inhibitori ai ECA este indispensabil, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe un alt tratament antihipertensiv, cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în sarcină. Când sarcina s-a confirmat, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, se inițiază o terapie alternativă (vezi pct.4.3 și 4.6).

### *Cu privire la indapamidă*

#### *Encefalopatie hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică, diureticile tiazidice și diureticile înrudite cu tiazidele pot determina encefalopatie hepatică. Dacă apar aceste reacții, administrarea diureticelor trebuie întreruptă imediat.

#### *Fotosensibilitate*

Au fost raportate cazuri de fotosensibilitate la utilizarea diureticelor tiazidice și a celor înrudite cu tiazidele (vezi pct.4.8). Dacă reacțiile de fotosensibilitate apar în timpul tratamentului, se recomandă oprirea acestuia. Dacă se consideră necesară reluarea tratamentului cu diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau radiații UVA artificiale.

### *Precauții speciale*

#### *Comune perindoprilului și indapamidei*

##### *Insuficiență renală*

În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), tratamentul este contraindicat.

La unii pacienți hipertensiivi fără lezuni renale aparente pre-existente și la care evaluarea hematologică arată o insuficiență renală funcțională, tratamentul trebuie întrerupt și poate fi reluat fie cu doze mici, fie cu o singură substanță activă.

La acești pacienți, urmărirea medicală uzuială include monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatic ale creatininei și potasiului, după două săptămâni de tratament și apoi la intervale de două luni, în timpul perioadei stabile terapeutice. Insuficiența renală a fost raportată mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau insuficiență renală subiacentă cu stenoza de arteră renală.

De regulă, medicamentul nu este recomandat în caz de stenoza de arteră renală bilaterală sau de stenoza de arteră renală pe rinichi unic funcțional.

#### *Hipotensiune arterială și depleție hidroelectrolitică*

Există risc de hipotensiune arterială apărută brusc în prezența depleției de sodiu preexistente (în special la pacienții cu stenoza de arteră renală). Prin urmare, trebuie monitorizate sistematic semnele clinice de depleție hidro-electrolitică, care pot apărea în cazul unui episod intercurrent de diaree sau vărsături.

La acești pacienți trebuie avută în vedere monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatic ale electrolitilor.

Hipotensiunea arterială marcată poate necesita administrarea unei perfuzii intravenoase cu soluție salină izotonă.

Hipotensiunea arterială tranzitorie nu reprezintă o contraindicație pentru continuarea tratamentului. După restabilirea unui volum sanguin satisfăcător și a tensiunii arteriale, tratamentul poate fi reluat, fie cu o doză mai mică, fie doar cu una dintre substanțele active.

#### *Kaliemie*

Asocierea perindoprilului cu indapamidă nu previne apariția hipokaliemiei, în special la pacienții cu diabet zaharat sau la cei cu insuficiență renală. Ca și în cazul altor medicamente antihipertensive administrate care conțin un diuretic, trebuie efectuată monitorizarea periodică a kaliemiei.

#### *Cu privire la perindopril*

##### *Tuse*

După utilizarea de inhibitor al ECA a fost raportată tusea seacă. Tusea este caracterizată prin persistență și disparență la întreruperea tratamentului. La apariția acestui simptom, trebuie avută în vedere etiologia iatrogenă. Dacă este preferată, cu toate acestea, administrarea de inhibitor al ECA, poate fi luată în considerare continuarea tratamentului.

##### *Copii și adolescenti*

La copii și adolescenti, nu s-au stabilit eficacitatea și tolerabilitatea perindoprilului administrat în monoterapie sau în asociere.

#### *Risc de hipotensiune arterială și/sau de insuficiență renală (în caz de insuficiență cardiacă, depleție hidro-electrolitică etc.)*

La pacienții a căror tensiune arterială a fost inițial mică, în caz de stenoza de arteră renală, insuficiență cardiacă congestivă sau ciroză cu edeme și ascită, a fost observată stimularea marcată a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, în special în timpul depleției marcate de apă și electrolizi (regim alimentar strict fără sare sau tratament diuretic prelungit).

Ca urmare, blocarea acestui sistem cu un inhibitor al ECA poate determina, în special la prima administrare și în timpul primelor două săptămâni de tratament, o scădere bruscă a tensiunii arteriale și/sau o creștere a concentrațiilor plasmatici de creatinină, fapt ce denotă o insuficiență renală funcțională. Uneori, aceasta poate avea un debut acut, deși rar, și se poate instala după o perioadă de timp variabilă.

În aceste cazuri, tratamentul trebuie inițiat cu o doză mică, care va fi crescută progresiv.

##### *Vârstnici*

Funcția renală și kaliemia trebuie evaluate înaintea începerii tratamentului. Doza inițială este ajustată ulterior, în funcție de răspunsul la tratament al valorilor tensiunii arteriale, în special în cazurile de depleție hidro-electrolitică, pentru a evita debutul brusc al hipotensiunii arteriale.

##### *Ateroscleroză diagnosticată:*

Toți pacienții prezintă risc de hipotensiune arterială, dar trebuie acordată o atenție deosebită pacienților cu boală cardiacă ischemică sau insuficiență circulatorie cerebrală, al căror tratament va fi inițiat cu doze mici.

##### *Hipertensiune arterială renovasculară:*

Tratamentul hipertensiunii arteriale renovasculare este revascularizarea. Cu toate acestea, inhibitorii ECA pot fi beneficii la acei pacienți cu hipertensiune renovasculară, la care urmează să se efectueze intervenția chirurgicală de corectare sau când această intervenție chirurgicală nu este posibilă.

Dacă Perindopriltosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg este prescris la pacienți cu stenoza de arteră renală diagnosticată sau suspectată, tratamentul trebuie inițiat în spital, cu doze mici și trebuie monitorizate funcția renală și kaliemia, deoarece unii pacienți pot dezvolta insuficiență renală funcțională, reversibilă la întreruperea tratamentului.

### *Insuficiență cardiacă/ Insuficiență cardiacă severă*

La pacienții cu insuficiență cardiacă severă (gradul IV) tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, cu o doză inițială mică. Tratamentul cu beta-blocante la pacienții hipertensiivi cu insuficiență coronariană nu trebuie întrerupt: inhibitorul ECA trebuie adăugat la beta-blocant.

### *Pacienți cu diabet zaharat:*

La pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent (tendință spontană de creștere a kaliemiei), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, cu o doză inițială redusă. La pacienții tratați anterior cu antidiabetice orale sau insulină, glicemia trebuie monitorizată atent, mai ales în timpul primei luni de tratament cu inhibitor ECA (vezi pct. 4.5).

### *Diferențe entice*

Ca și în cazul altor inhibitori ai ECA, perindoprilul are o eficacitate antihipertensivă mai redusă la pacienții care aparțin rasei negre, comparativ cu pacienții care aparțin altor rase, posibil din cauza prevalenței mai mari a reninemiei reduse la populația hipertensivă aparținând rasei negre.

### *Chirurgie/anestezie*

Inhibitorii ECA pot determina hipotensiune arterială în caz de anestezie, în special atunci când anestezicul administrat este un medicament cu potențial de scădere a tensiunii arteriale.

Prin urmare, se recomandă ca, atunci când este posibil, tratamentul cu inhibitori ai ECA cu efect de lungă durată, cum este perindoprilul, să fie întrerupt cu o zi înainte de intervenția chirurgicală.

### *Stenoză aortică sau stenoză mitrală/cardiomiopatie hipertrofică*

Inhibitorii ECA trebuie utilizati cu prudență la pacienții cu obstrucție a căii de ejeție a ventriculului stâng.

### *Insuficiență hepatică*

Rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatisch și progresează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul de producere al acestui sindrom nu este cunoscut. Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, care dezvoltă icter sau prezintă creșteri marcate ale valorilor serice ale enzimelor hepatici, trebuie să întrerupă tratamentul cu inhibitor al ECA și să fie monitorizați medical adecvat (vezi pct.4.8).

### *Hiperkaliemie*

La unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv cu perindopril, s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatic ale potasiului, inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală, agravarea disfuncției renale, vârstă (peste 70 ani), diabetul zaharat, evenimentele intercurente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoză metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (de exemplu: spironolactonă, eplerenonă, triamteren, amilorid), suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu sau acei pacienți care iau alte medicamente asociate cu creșterea concentrației plasmatic ale potasiului (de exemplu: heparină, cotrimoxazol, cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol, inhibitori ai ECA, inhibitori ai receptorilor angiotensinei II, acid acetilsalicilic  $\geq 3$  g/zi, inhibitori ai COX-2 și AINS neselective, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim) și, în special, antagoniști ai aldosteronului sau blocantelor receptorilor de angiotensină. Utilizarea suplimentelor de potasiu, diureticelor care economisesc potasiu, sau substituenților de sare care conțin potasiu în special de către pacienții care au insuficiență renală pot duce la o creștere semnificativă a concentrației plasmatic ale potasiului. Hiperkaliemia poate produce aritmii severe, uneori letale.

Diureticile care economisesc potasiul și blocantele receptorilor pentru angiotensină ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitorii ECA, iar monitorizarea nivelului de potasiu și funcția renală serică.

Dacă utilizarea concomitentă a perindoprilului cu medicamentele mai sus-menționate este considerată necesară, aceasta trebuie făcută cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei (vezi pct.4.5).

## Cu privire la indapamidă

### *Echilibrul hidroelectrolitic*

#### *Natriemie*

Aceasta trebuie determinată înaintea inițierii tratamentului, și apoi la intervale regulate. Orice tratament diuretic poate determina o scădere a concentrației plasmatici de sodiu, care poate avea consecințe grave. Scăderea concentrației plasmatici de sodiu poate fi inițial asimptomatică și, ca urmare, este necesară determinarea periodică. Testele trebuie efectuate mai frecvent la pacienții vârstnici și la pacienții cu ciroză (vezi pct. 4.8 și 4.9). Orice tratament diuretic poate determina hiponatriemie, uneori cu consecințe foarte grave. Hiponatriemia însoțită de hipovolemie pot fi responsabile de deshidratare și hipotensiune arterială ortostatică. Pierderea concomitentă de ioni de clor poate duce la alcaloză metabolică secundară compensatorie: incidența și gradul sunt ușoare.

#### *Kaliemie*

Depletia de potasiu cu hipokaliemie consecutivă este un risc major al diureticelor tiazidice și al diureticelor înrudite cu tiazidicele. Hipokaliemia poate produce tulburări musculare. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză, în principal în contextul hipokaliemiei severe. Riscul apariției hipokaliemiei ( $<3,4 \text{ mmol/l}$ ) trebuie prevenit la anumiți pacienți cu risc crescut, cum sunt vârstnicii și/sau pacienții malnutriți, indiferent dacă utilizează sau nu medicație multiplă, pacienții cu ciroză hepatică cu edeme și ascită, pacienții cu boli coronariene și pacienții cu insuficiență cardiacă.

În aceste cazuri, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a glicozidelor cardiace și riscul tulburărilor de ritm.

De asemenea, pacienții cu interval QT prelungit sunt un grup de risc, indiferent dacă etiologia este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, dar și bradicardia, acționează ca factori favorizați pentru apariția tulburărilor de ritm severe, în special torsada vârfurilor, care poate fi letală.

În toate cazurile este necesară determinarea frecventă a kaliemiei. Prima testare a kaliemiei trebuie realizată în prima săptămână după începerea tratamentului.

Dacă se observă valori mici ale concentrațiilor plasmatici ale potasiului, este necesară corectarea terapeutică.

#### *Calcemie*

Diureticile tiazidice și diureticile înrudite cu tiazidele pot reduce excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei. Creșterea marcată a calcemiei poate fi legată de existența unui hiperparatiroidism nedagnosticat. În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt înaintea investigării funcției paratiroidiene.

#### *Glicemie*

Monitorizarea glicemiei este importantă la pacienții cu diabet zaharat, în special atunci când concentrația plasmatică a potasiului este mică.

#### *Acid uric*

Pacienții cu hiperuricemie prezintă un risc crescut de apariție a atacurilor de gută.

#### *Funcția renală și diureticile*

Diureticile tiazidice și diureticile înrudite cu tiazidele sunt pe deplin eficace numai când funcția renală este normală sau doar ușor alterată (creatininemie  $<$  aproximativ 25 mg/l, adică 220  $\mu$  mol/l la adult).

La vârstnici, valorile creatininemiei trebuie ajustate în funcție de vârstă, greutate, sex, după formula Cockcroft:

$$cl_{cr} = (140 - \text{vârstă}) \times \text{greutatea}/0,814 \times \text{concentrația plasmatică a creatininei}$$

- unde:
- vârsta este exprimată în ani
  - greutatea este exprimată în kg
  - creatinina plasmatică în micromoli/l

Această formulă este valabilă pentru un bărbat vîrstnic și trebuie adaptată la femei înmulțind rezultatul cu 0,85.

Hipovolemia, determinată de pierderea de apă și sodiu de la începutul tratamentului cu diuretice, determină o scădere a filtrării glomerulare. Poate apărea o creștere a concentrațiilor plasmatic ale ureei și creatininei. Această insuficiență renală funcțională tranzitorie nu are consecințe negative la pacienții cu funcție renală normală, dar poate agrava o disfuncție renală preexistentă.

#### *Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi încis*

Sulfonamida sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincratică, rezultând coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi încis. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi încis nefiltrat poate duce la pierderea definitivă a vederii. Tratamentul primar este întreruperea cât mai rapidă a medicamentului. Dacă presiunea intraoculară nu poate fi controlată, pot fi luate în considerare terapii medicale și chirurgicale adecvate. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi încis pot include un istoric de alergie la sulfonamidă sau penicilină.

#### *Sportivi*

Sportivii trebuie atenționați că acest medicament conține o substanță activă care poate determina pozitivarea testelor antidoping.

#### *Excipienți*

#### *Lactoză*

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactoză, malabsorbție de glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### *Sodiu*

Acest medicament conține mai puțin de 1mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic “nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### *Comune perindoprilului și indapamidei:*

*Administrări concomitente nerecomandate:*

#### **Litiu**

Creșteri reversibile ale concentrației plasmatiche a litiului și toxicitatea acestuia s-au observat în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA. Utilizarea concomitentă a combinației de perindopril și indapamidă cu litiu nu este recomandată, dar dacă această utilizare concomitentă se dovedește necesară, trebuie monitorizate atent concentrațiile plasmatiche ale litiului (vezi pct. 4.4).

*Administrări concomitente care necesită prudență deosebită:*

#### **Baclofen**

Potențare a efectului antihipertensiv - monitorizare a tensiunii arteriale și a funcției renale și, dacă este necesar, ajustarea dozei medicamentului antihipertensiv.

#### **Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (inclusiv acid acetilsalicilic $\geq 3$ g/zi)**

Când inhibitorii ECA sunt administrați concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică acid acetilsalicilic în dozele corespunzătoare schemelor terapeutice antiinflamatoare, inhibitorii de COX-2

și AINS neselective), poate să apară o reducere a efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA și AINS poate determina o creștere a riscului de agravare a funcției renale, inclusiv posibilitatea apariției insuficienței renale acute și la o creștere a kaliemiei, mai ales la pacienții cu disfuncție renală pre-existentă. Tratamentul concomitent trebuie administrat cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului concomitent și, ulterior, periodic.

*Administrări concomitente care necesită prudență:*

**Antidepresive cu structură asemănătoare imipraminei (triciclice), neuroleptice**

Creștere a efectului antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv).

Determinate de perindopril

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renin-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

**Medicamente care cresc riscul de angioedem**

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece crește riscul de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.3 și 4.4). Tratamentul cu combinația în doză fixă sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze de perindopril. Terapia cu perindopril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze a combinației sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu: sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu: linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) poate determina un risc crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.4).

**Medicamente care pot determina hiperkaliemie**

Deși potasiul seric rămâne, de obicei, în limite normale, hiperkaliemia poate să apară la unii pacienți tratați cu Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg.

Anumite medicamente sau clase terapeutice pot crește apariția hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu (de exemplu: spironolactonă, eplerenonă, triamteren, amilorid), inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxyzol), deoarece trimetoprim acționează precum un diuretic care economisește potasiul asemeni amilorid. Asocierea acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie. Prin urmare, combinația de Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg cu medicamentele menționate mai sus nu este recomandată. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric.

*Administrări concomitente contraindicate (vezi pct. 4.3)*

**Aliskiren**

La pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală, risc de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a mortalității și morbidității cardiovasculare.

**Tratamente extracorporele**

Tratamente extracorporele care determină contactul săngelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane cu flux mare (de exemplu, membrane de poliacrilonitril), precum și afereza cu dextran sulfat a lipoproteinelor cu densitate mică, din cauza riscului crescut de apariție a reacțiilor anafilactoide (vezi pct. 4.3). Dacă astfel de tratamente sunt necesare, trebuie luată în considerare utilizarea altor tipuri de membrane de dializă sau a altor clase de medicamente antihipertensive.

## *Administrări concomitente nerecomandate*

### **Aliskiren**

La pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală, risc de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a mortalității și morbidității cardiovasculare (vezi pct. 4.4).

### **Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a blocanților receptorilor angiotensinei**

S-a raportat în literatura de specialitate că la pacienții cu boală aterosclerotă stabilită, insuficiență cardiacă sau cu diabet zaharat cu afectare în stadiu terminal a organelor interne, terapie concomitentă cu un inhibitor ECA și un blocant al receptorilor de angiotensină este asociat cu o frecvență mai mare de hipotensiune arterială, sincopă, hiperkaliemie, și agravarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută) în comparație cu utilizarea unui singur agent al sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (adică, prin combinarea unui inhibitor ECA cu un antagonist al receptorilor de angiotensină II) trebuie limitată la cazurile definite individual, cu monitorizarea atentă a funcției renale, a nivelurilor de potasiu și a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

### **Estramustină**

Risc de creștere a reacțiilor adverse cum este edemul angioneurotic (angioedemul).

### **Diuretice care economisesc potasiu (de exemplu triamteren, amilorid), suplimente de potasiu (săruri)**

Hiperkaliemie (cu potențial letal), în special corelată cu insuficiență renală (efect aditiv de creștere a kaliemiei). Asocierea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus nu este recomandată (vezi pct 4.4). Cu toate acestea, dacă administrarea concomitentă este indicată, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei. Pentru utilizarea spironolactonei în insuficiență cardiacă, vezi „Administrări concomitente care necesită prudență deosebită”.

### *Administrări concomitente care necesită prudență deosebită*

#### **Medicamente antidiabetice (insulină, agenți hipoglicemianți)**

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, agenți hipoglicemianți) poate crește efectul de scădere a glicemiei, cu risc de apariție a hipoglicemiei. Acest fenomen este mai posibil să apară în timpul primelor săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu insuficiență renală.

#### **Diuretice care nu economisesc potasiu**

Pacienții care urmează tratament cu diuretice, în special cei cu depletie de volum și/sau sare, pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea tratamentului cu un inhibitor al ECA. Posibilitatea de apariție a efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea diureticului, prin creșterea volemiei sau a aportului de sare anterior începerii tratamentului cu doze mici de perindopril, crescute progresiv.

- *În caz de hipertensiune arterială*, atunci când tratamentul anterior cu diuretic a produs depletie de volum/sare, fie diureticul trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu inhibitor al ECA, situație în care tratamentul cu un diuretic care nu economisește potasiu poate fi reluat ulterior, fie tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie început cu doze mici, crescute progresiv.
- *În caz de insuficiență cardiacă congestivă tratată cu diuretic*, tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie inițiat cu cea mai mică doză, eventual după scăderea dozei de diuretic care nu economisește potasiu administrat concomitent.

În toate cazurile, funcția renală (creatininemia) trebuie monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament cu inhibitor al ECA.

#### **Diuretice care economisesc potasiu (eplerenonă, spironolactonă)**

Cu eplerenonă și spironolactonă la doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi și doze mici de inhibitor al ECA:

În tratamentul insuficienței cardiace clasele II-IV NYHA cu fracție de ejeție <40%, tratată anterior cu inhibitori ai ECA și diuretice de ansă, risc de hiperkaliemie, potențial letală, apare mai ales în caz de nerespectare a recomandărilor de prescriere a acestei combinații. Înaintea începerii tratamentului asociat, verificați absența hiperkaliemiei și a insuficienței renale. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și creatininemiei o dată pe săptămână în prima lună de tratament, și apoi lunar.

#### *Administrări concomitente care necesită prudență*

##### **Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare**

Utilizarea concomitentă a acestor agenți poate crește efectele hipotensive ale perindoprilului. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrati sau cu alți vasodilatatori poate reduce și mai mult tensiunea arterială.

##### **Alopurinol, citostatici sau medicamente imunosupresoare, corticosteroizi sistemic sau procainamida**

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA poate determina creșterea riscului de leucopenie (vezi pct. 4.4.).

##### **Medicamente anestezice**

Inhibitorii ECA pot crește efectul hipotensiv al anumitor anestezice (vezi pct. 4.4.).

##### **Simpatomimetice**

Simpatomimeticile pot reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

##### **Aur**

Au fost raportate rar reacții de tip nitric (cu simptome incluzând eritem facial tranzitoriu, greață, vărsături și hipotensiune arterială) la pacienții tratați concomitent cu aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) și inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril.

#### Determinate de indapamidă:

#### *Administrări concomitente care necesită prudență deosebită*

##### **Medicamente care determină torsada vârfurilor**

Din cauza riscului de hipokaliemie, indapamida trebuie administrată cu precauție concomitent cu medicamente care induc torsada vârfurilor, cum sunt:

- medicamente antiaritmice clasa IA (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă),
- medicamente antiaritmice clasa III (amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, bretiliu, sotalol),
- unele antipsihotice fenotiazide (clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (amisulpridă, sulpiridă, sultoperidă, tiapridă), butirofenone (droperidol, haloperidol), alte antipsihotice (pimozidă), alte substanțe cum sunt bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, moxifloxacină, pentamidină, sparfloxacină, vincamină i.v., metadonă, astemizol, terfenadină. Este necesară prevenirea concentrațiilor plasmatici mici de potasiu și corectarea acestora, dacă este necesar dar și monitorizarea intervalului QT.

##### **Medicamente hipokaliemante**

Amfotericină B (administrare i.v.), glucocorticoizi și mineralocorticoizi (administrare sistemică), tetracosactidă, laxative stimulante: risc crescut de hipokaliemie (efect aditiv). Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatici de potasiu, și, dacă este necesar, corectarea acesteia; se recomandă prudență deosebită în cazul tratamentului cu digitalice. Trebuie utilizate laxative de volum.

##### **Digitalice**

Hipokaliemia determină creșterea efectelor toxice ale digitalicelor. Kaliemia și ECG-ul trebuie monitorizate și, dacă este necesar, se recomandă reevaluarea tratamentului.

## **Alopurinol**

Administrarea concomitentă cu indapamidă poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

*Administrări concomitente care necesită prudență*

## **Diuretice care economisesc potasiu (amilorid, spironolactonă, triamteren)**

În timp ce combinațiile raționale sunt utile la unii pacienți, pot apărea în continuare hipokaliemie sau hiperkaliemie (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet zaharat). Potasiul plasmatic și ECG trebuie monitorizate și, dacă este necesar, trebuie analizat tratamentul.

## **Metformin**

Acidoză lactică indusă de metformin, determinată de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de utilizarea diureticelor, în special a diureticelor de ansă. A nu se utilizează metformin atunci când concentrația plasmatică a creatininei depășește 15 mg/l (135 micromol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 micromol/l) la femei.

## **Substanțe de contrast iodate**

În caz de deshidratare determinată de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special când se utilizează doze mari de substanțe de contrast iodate. Rehidratarea trebuie efectuată înaintea administrării substanței de contrast.

## **Calciu (săruri)**

Risc de creștere a calcemiei determinat de scăderea eliminării renale a calciului.

## **Ciclosporina, tacrolimus**

Risc de creștere a concentrației plasmatiche a creatininei, fără modificarea concentrației plasmatiche a ciclosporinei, chiar în absența depleției hidrosaline.

## **Corticosteroizi, tetracosactidă (administrări sistemic)**

Scădere a efectului antihipertensiv (retenție hidrosalină determinată de administrarea de corticosteroizi).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Din cauza efectelor fiecărei componente a combinației medicamentoase asupra sarcinii și alăptării, Perindopriltosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină. Perindopriltosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg este contraindicat în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină.

Perindopriltosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg nu este recomandat în timpul alăptării. Trebuie luată o decizie, fie întreruperea alăptării, fie întreruperea tratamentului cu Perindopriltosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg, avându-se în vedere importanța acestui tratament pentru mamă.

### Sarcina

*Cu privire la perindopril*

**Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea inhibitorilor ECA este contraindicată în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).**

Datele epidemiologice privind riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu sunt concluzive; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o ușoară creștere a riscului. Cu excepția cazurilor în care tratamentul cu inhibitori ai ECA este indispensabil, pacientelor care planifică o sarcină le va fi recomandat un alt tratament antihipertensiv care poate fi

utilizat în siguranță în timpul sarcinii. Când sarcina s-a confirmat, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, se inițiază o terapie alternativă.

Se cunoaște faptul că expunerea la inhibitori ai ECA în cursul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate umană (scădere a funcției renale, oligohidramnios, întârziere a osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la inhibitori ai ECA s-a produs din al doilea trimestru de sarcină, este recomandată monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Sugarii ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie monitorizați atent pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### *Cu privire la indapamidă*

Datele provenite din utilizarea indapamidei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Expunerea prelungită la diuretice tiazidice în timpul trimestrului al treilea de sarcină poate reduce volumul plasmatic matern, și fluxul sanguin utero-placentar, ceea ce poate determina ischemie feto-placentară și întârziere a creșterii.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirekte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este preferabil să se evite utilizarea indapamidei în timpul sarcinii.

#### Alăptarea

Perindopriltosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg nu este recomandat în timpul alăptării.

#### *Cu privire la perindopril*

Deoarece nu există informații disponibile cu privire la utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, perindoprilul nu este recomandat și sunt de preferat alte tratamente cu un profil de siguranță dovedit pentru utilizarea în timpul alăptării, mai ales în cazul alăptării unui nou-născut sau unui prematur.

#### *Cu privire la indapamidă*

Există informații insuficiente cu privire la excreția indapamidei/metabolitilor acesteia în laptele uman. Poate să apară hipersensibilitate la medicamente derivate din sulfonamide și hiperkaliemie. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Indapamida este strâns înrudită cu diureticele tiazidice care au fost asociate, în cazul administrării în timpul alăptării, cu reducerea sau chiar supresia lactației.

Indapamida nu este recomandată în timpul alăptării.

#### Fertilitatea

#### *Cu privire la perindopril și indapamidă*

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității la şobolani de ambele sexe (vezi pct. 5.3). Nu se anticipează niciun efect asupra fertilității la om.

### **4.7 Efecte asupra capacitatei de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Niciuna dintre cele două substanțe active, individual sau în combinația Perindopriltosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg, nu afectează vigilența, dar la unei pacienți pot să apară anumite reacții individuale legate de scăderea tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului sau în cazul terapiei asociate cu alte medicamente antihipertensive.

Prin urmare, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi influențată.

#### 4.8 Reacții adverse

##### a. Rezumatul profilului de siguranță

Administrarea de perindopril inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron și倾tă să reducă pierderea de potasiu determinată de indapamidă. 2% dintre pacienții tratați cu perindopril/indapamidă au prezentat hipokaliemie (concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l).

Reacțile adverse raportate cel mai frecvent sunt:

- perindopril: amețeli, céfalee, parestezii, somnolență, disgeuzie, tulburări de vedere, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipație, diaree, dispepsie, greață, vârsături, prurit, erupție cutanată tranzitorie, spasme musculare, astenie.
- indapamidă: reacții de hipersensibilitate, în principal dermatologice, la subiecții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice și erupții maculopapulare

##### b. Lista reacților adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul studiilor clinice și/sau al utilizării ulterioare comercializării și au fost clasificate din punct de vedere al frecvenței:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ ); foarte rare ( $<1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

MedDRA Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Perindopril	Indapamidă
Infecții și infestări	Rinită	Foarte rare	-
Tulburări hematologice și limfatice	Eozinofilie	Mai puțin frecvente*	-
	Agranulocitoză (vezi pct 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
	Anemie aplastică	-	Foarte rare
	Pancitopenie	Foarte rare	-
	Leucopenie	Foarte rare	Foarte rare
	Neutropenie (vezi pct 4.4)	Foarte rare	-
	Anemie hemolitică	Foarte rare	Foarte rare
	Trombocitopenie (vezi pct 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (reacții de hipersensibilitate, în principal dermatologice, la subiecții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice)	-	Frecvente
Tulburări endocrine	Sindromul secretei inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	Rare	-
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie (vezi pct 4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*	-
	Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	-
	Hiponatriemie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută

	Hipercalcemie	-	Foarte rare
	Depletie de potasiu cu hipokaliemie, cu consecințe grave la anumite grupe de pacienți cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Afectare a dispoziției	Mai puțin frecvente	-
	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente	-
	Depresie	Mai puțin frecvente	-
	Stare confuzională	Foarte rare	-
Tulburări ale sistemului nervos	Ameteli	Frecvente	-
	Cefalee	Frecvente	Rare
	Paraestezii	Frecvente	Rare
	Disgeuzie	Frecvente	-
	Somnolență	Mai puțin frecvente*	-
	Sincope	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale marcate la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Posibilitatea apariției encefalopatiei hepatice în caz de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Afectare a vederii	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Efuziune coroidiană (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
	Miopia acută (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
	Glaucom secundar acut cu unghi încis (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
	Vedere încețoșată	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Frecvente	Rare
	Tinitus	Frecvente	-
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente*	-
	Tahicardie	Mai puțin frecvente*	-
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	Foarte rare	Foarte rare
	Infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Torsada vârfurilor (potențial letală) (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (și efecte aflate în raport cu hipotensiunea arterială) (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Foarte rare
	Vasculită	Mai puțin frecvente*	-
	Înroșire trecătoare a feței și gâtului	Rare	-

	Fenomen Raynaud	Cu frecvență necunoscută	
Tulburări respiratorii, toracice	Tuse (vezi pct. 4.4)	Frecvente	-
	Dispnee	Frecvente	-
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente	-
	Pneumonie eozinofilică	Foarte rare	-
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale	Frecvente	-
	Constipație	Frecvente	Rare
	Diaree	Frecvente	-
	Dispepsie	Frecvente	-
	Greață	Frecvente	Rare
	Vomă	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente	Rare
	Pancreatită	Foarte rare	Foarte rare
	Angioedem intestinal	Foarte rare	
Tulburări hepatobiliare	Hepatită (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Tulburări ale funcției hepaticе	-	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente	-
	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	-
	Erupții maculopapulare	-	Frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Angioedem (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Purpură	-	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	-
	Reacții de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută
	Pemfigoid	Mai puțin frecvente*	-
	Agravare a psoriazisului	Rare*	-
	Eritem polimorf	Foarte rare	-
	Necroliză epidermică toxică	-	Foarte rare
	Sindrom Stevens-Johnson	-	Foarte rare
Tulburări musculo-țesutului conjunctiv	Spasme musculare	Frecvente	-
	Posibilitatea agravării lupusului eritematos sistemic pre-existent	-	Cu frecvență necunoscută
	Artralgii	Mai puțin frecvente*	-
	Mialgii	Mai puțin frecvente*	-
	Rabdomioliză	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente	-
	Anurie/oligurie	Rare	-
	Insuficiență renală acută	Rare	Foarte rare
Tulburări ale aparatului genital sănului	Disfuncții erectile	Mai puțin frecvente	-
Tulburări	Astenie	Frecvente	-

<b>generale și la nivelul locului de administrare</b>	Dureri toracice	Mai puțin frecvente*	-
	Stare generală de rău	Mai puțin frecvente*	-
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*	-
	Pirexie	Mai puțin frecvente*	-
	Fatigabilitate	-	Rare
<b>Investigații diagnostice</b>	Creștere a uremiei	Mai puțin frecvente*	-
	Creștere a creatininemiei	Mai puțin frecvente*	-
	Creștere a valorilor serice ale bilirubinei	Rare	-
	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepaticе	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Creștere a glicemiei	-	Cu frecvență necunoscută
	Creștere a valorilor serice ale acidului uric	-	Cu frecvență necunoscută
	Interval QT prelungit pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	Căderi	Mai puțin frecvente*	-

\* Frecvența calculată din studiile clinice pentru evenimentele adverse detectate în urma raportărilor spontane

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

##### **Simptome**

Cea mai frecventă reacție adversă în caz de supradozaj este hipotensiunea arterială, uneori asociată cu greață, vărsături, crampe musculare, amețeli, somnolență, stare confuzională, oligurie care poate evoluă spre anurie (din cauza hipovolemiei). Pot să apară tulburări de retenție hidrosalină (hiponatremie, hipokaliemie).

Abordare terapeutică Primele măsuri terapeutice constau în eliminarea rapidă a medicamentului ingerat prin lavaj gastric și/sau administrare de cărbune activat, apoi restabilirea balanței hidroelectrolitice într-o unitate medicală specializată, până la normalizare.

În cazul apariției hipotensiunii arteriale marcate, aceasta poate fi tratată prin așezarea pacientului în clinostatism, având capul poziționat sub nivelul corpului. Dacă este necesar, se va administra soluție salină izotonă în perfuzie i.v. sau oricare alte soluții de expansiune volemică.

Perindoprilatul, forma activă a perindoprilului, poate fi eliminat prin dializă (vezi pct. 5.2).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: perindopril și diuretice, codul ATC: C09BA04

Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg este o combinație în doză fixă de perindopril tosilat, un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei și indapamidă, un diuretic clorosulfamidic. Proprietățile sale farmacologice derivă din cele ale fiecărei componente luate separat, alături de cele determinate de acțiunea sinergică aditivă a celor două substanțe active.

#### Mecanism de acțiune

##### *Cu privire la Perindopril Tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg*

Perindopril Tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg exercită efectele antihipertensive sinergice, aditive, ale celor două componente.

##### *Cu privire la perindopril*

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor al ECA), enzima care transformă angiotensina I în angiotensină II, o substanță vasoconstrictoare; în plus, enzima stimulează secreția de aldosteron de către corticala suprarenală și metabolizarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptide inactive.

Consecințele sunt:

- reducere a secreției de aldosteron
- creștere a activității reninei plasmaticе, deoarece aldosteronul nu mai exercită feed-back negativ
- scădere a rezistenței periferice totale, cu acțiune preferențială asupra vascularizației de la nivel muscular și renal, fără depleție hidrosalină concomitantă sau tahicardie reflexă în cazul tratamentului cronic.

Acțiunea antihipertensivă a perindoprilului este evidentă și la pacienții cu valori mici sau normale ale reninemiei.

Perindoprilul acționează prin metabolitul său activ, perindoprilat. Ceilalți metaboliți sunt inactivi.

Perindoprilul scade travaliul cardiac:

- prin efect venodilatator, determinat probabil de modificări ale metabolismului prostaglandinelor: scădere a presarcinii
- prin scăderea rezistenței periferice totale: scădere a postsarcinii.

Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă au arătat:

- o scădere a presiunilor de umplere ale ventriculului stâng și drept
- o scădere a rezistenței periferice totale
- o creștere a debitului cardiac și o îmbunătățire a indexului cardiac
- o creștere a fluxului sanguin regional la nivel muscular.

Rezultatele testelor de efort au evidențiat, de asemenea, îmbunătățiri.

##### *Cu privire la indapamidă*

Indapamida este un derivat de sulfonamidă cu inel indolic, înrudită farmacologic cu grupul diureticelor tiazidice. Indapamida inhibă reabsorbția sodiului în segmentul cortical de diluție. Crește excreția urinară a sodiului și clorului și, într-o măsură mai mică, excreția potasiului și magneziului, crește astfel excreția urinară și are efect antihipertensiv.

## Efecte farmacodinamice

### *Cu privire la Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg:*

La pacienții hipertensiivi, indiferent de vârstă, Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg exercită un efect antihipertensiv dependent de doză, atât asupra tensiunii arteriale sistolice, cât și diastolice, în ortostatism sau clinostatism. Acest efect antihipertensiv durează 24 ore. Scăderea tensiunii arteriale se obține în mai puțin de o lună, fără tahifilaxie; intreruperea tratamentului nu are efect de rebound. În studiile clinice, administrarea concomitentă de perindopril și indapamidă a determinat un efect antihipertensiv de natură sinergică, comparativ cu administrarea fiecarei substanțe active în monoterapie.

Nu s-a studiat efectul combinației cu doză mică de Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg asupra morbidității și mortalității cardiovasculare.

PICXEL, un studiu multicentric, randomizat, controlat, dublu-orb, a evaluat din punct de vedere ecocardiografic efectele combinației în doză fixă perindopril/indapamidă asupra HVS comparativ cu administrarea de enalapril în monoterapie.

În studiul PICXEL, pacienții hipertensiivi cu HVS (definită prin indexul de masă al ventriculului stâng (IMVS)  $>120\text{g}/\text{m}^2$  la bărbați și  $>100\text{g}/\text{m}^2$  la femei) au fost inclusi prin randomizare fie în grupul de tratament cu perindopril terbutilamină 2 mg (echivalent cu 2,5 mg perindopril arginină sau perindopril tosilat)/indapamidă 0,625 mg fie în grupul de tratament cu enalapril 10 mg o dată pe zi, fiind urmăriți pe parcursul unui an de terapie. Doza a fost ajustată în funcție de răspunsul terapeutic al tensiunii arteriale, până la 8 mg perindopril terbutilamină (echivalent cu 10 mg perindopril arginină sau perindopril tosilat) și până la 2,5 mg indapamidă, respectiv până la 40 mg enalapril o dată pe zi. Doar 34% dintre subiecți au rămas tratați cu 2 mg perindopril terbutilamină (echivalent cu 2,5 mg perindopril arginină sau perindopril tosilat)/0,625mg indapamidă (comparativ cu 20% tratați cu 10 mg enalapril).

La finalul tratamentului, IMVS a scăzut semnificativ mai mult în grupul tratat cu perindopril/indapamidă ( $-10,1\text{ g}/\text{m}^2$ ) decât în grupul tratat cu enalapril ( $-1,1\text{ g}/\text{m}^2$ ), la toți pacienții randomizați. Diferența între grupuri în ceea ce privește modificarea IMVS a fost de  $-8,3$  (I $\bar{x}$  95%  $(-11,5, -5,0)$ ,  $p<0,0001$ ).

Un efect mai bun asupra IMVS a fost atins cu doze de perindopril/indapamidă mai mari decât cele autorizate pentru Perindopril tosilat/Indapamidă Teva.

În ceea ce privește tensiunea arterială, diferența medie estimată între grupurile randomizate a fost de  $-5,8\text{ mmHg}$  (I $\bar{x}$  95%  $(-7,9, -3,7)$ ,  $p<0,0001$ ) pentru tensiunea arterială sistolică și de  $-2,3\text{ mmHg}$  (I $\bar{x}$  95%  $(-3,6, -0,9)$ ,  $p=0,0004$ ) pentru tensiunea arterială diastolică, în favoarea grupului tratat cu perindopril/indapamidă.

### *Cu privire la perindopril*

Perindoprilul acționează în toate stadiile hipertensiunii arteriale: usoară, moderată sau severă. Scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice este observată atât în clinostatism cât și în ortostatism.

Efectul antihipertensiv după administrarea unei singure doze este maxim între 4 și 6 ore și se menține peste 24 ore.

Există un grad mare de blocare reziduală a enzimei de conversie la 24 ore, de aproximativ 80%.

La pacienții care răspund la tratament, normalizarea tensiunii arteriale este atinsă după o lună și este menținută fără risc de tahifilaxie.

Întreruperea tratamentului nu are efect de rebound asupra hipertensiunii arteriale.

Perindoprilul are efect vasodilatator și restabilește elasticitatea arterelor principale, corectează modificările histomorfometrice în arterele de rezistență și produce o scădere a hipertrofiei ventriculare stângi.

Dacă este necesară, asocierea unui diuretic tiazidic determină un efect sinergic aditiv.

Asocierea dintre un inhibitor al ECA și un diuretic tiazidic scade riscul de hipokaliemie determinat de administrarea diureticului în monoterapie.

*Date din studii clinice privind blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*  
Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însotite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovascular sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

#### *Cu privire la indapamidă*

Indapamida, utilizată în monoterapie, are un efect antihipertensiv care durează 24 ore. Acest efect apare la doze la care proprietățile diuretice sunt minime.

ACTIONEA SA ANTIHYPERTENSIVĂ ESTE PROPORȚIONALĂ CU ÎMBUNĂTĂȚIREA COMPLIANȚEI ARTERIALE ȘI CU SCĂDEREA REZISTENȚEI VASCULARE PERIFERICE TOTALE ȘI ARTERIOLARE.

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

În cazul supradozajului cu diuretice tiazidice sau cu diuretice înrudite cu tiazidele, efectul antihipertensiv atinge un platou, în timp ce incidența reacțiilor adverse continuă să crească. Dacă tratamentul devine ineficace, dozele nu trebuie crescute.

Mai mult, s-a demonstrat că pe termen scurt, mediu și lung, la pacienții hipertensiivi, indapamida:  
- nu are efect asupra metabolismului lipidic: trigliceride, LDL-colesterol și HDL colesterol

- nu are efect asupra metabolismului glucidic, chiar și la pacienții hipertensiivi cu diabet zaharat.

#### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Perindopril tosilat/Indapamidă la copii.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### *Cu privire la perindopril/indapamidă*

Administrarea concomitentă de perindopril și indapamidă nu modifică proprietățile lor farmacocinetice, comparativ cu administrarea lor în monoterapie.

### *Cu privire la perindopril*

#### Absorbție și biodisponibilitate

Perindoprilul se absoarbe rapid după administrare orală și atinge concentrația plasmatică maximă în decurs de 1 oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este egal cu 1 oră.

Deoarece ingestia de alimente scade conversia în perindoprilat, prin urmare și biodisponibilitatea, doza de perindopril tosilat trebuie administrată oral, în priză unică, dimineața, înainte de masă.

#### Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,2 l/kg pentru perindoprilatul liber. Legarea de proteinele plasmatice a perindoprilatului este de 20%, în principal de enzima de conversie a angiotensinei, dar este dependentă de concentrația plasmatică.

#### Metabolizare

Perindoprilul este un promedicament. 27% din doza de perindopril administrată ajunge în fluxul sanguin sub formă de metabolit activ, perindoprilat. Pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul mai produce cinci metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă a perindoprilatului este atinsă în decurs de 3 - 4 ore.

#### Eliminare

Perindoprilatul este eliminat pe cale urinară, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fracțiunii libere este de aproximativ 17 ore, atingând starea de echilibru în decurs de 4 zile.

Eliminarea perindoprilatului este redusă la pacienții vârstnici și la cei cu insuficiență cardiacă sau renală.

#### Linearitate/non-linearitate

S-a demonstrat o relație liniară între doza de perindopril și expunerea plasmatică.

#### Grupe speciale de pacienti

##### *Vârstnici*

Eliminarea perindoprilatului este redusă la pacienții vârstnici și la cei cu insuficiență cardiacă sau renală.

##### *Insuficiență renală*

Ajustarea dozei este necesară în caz de insuficiență renală și se va face în funcție de gradul disfuncției renale (clearance-ul creatininei).

##### *În caz de dializă*

Clearance-ul perindoprilatului prin dializă este de 70 ml/min.

##### *Ciroză*

Cinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză: clearance-ul hepatic al substanței nemodificate este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat formată nu este redusă și, ca urmare, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

*Cu privire la indapamidă:*

**Absorbția**

Indapamida este complet și rapid absorbită din tractul digestiv.

La om, concentrația plasmatică maximă este atinsă după o oră de la administrarea orală.

**Distribuția**

Legarea de proteinele plasmatice este de 79%.

**Metabolizarea și eliminarea**

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este cuprins între 14 - 24 ore (în medie 18 ore). Administrarea repetată nu determină acumulare. Eliminarea se face în principal pe cale urinară (70% din doză) și prin materiile fecale (22%), sub formă de metaboliți inactivi.

**Grupe speciale de pacienți**

*Insuficiență renală*

Farmacocinetica nu este modificată la pacienții cu insuficiență renală.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Perindopriltosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg prezintă o toxicitate ușor crescută comparativ cu fiecare substanță activă în parte. Manifestările renale nu par să fie potențate la șobolan. Cu toate acestea, combinația în doză fixă determină toxicitatea gastro-intestinală la câine, iar efectul toxic matern pare să fie crescut la șobolan (comparativ cu perindoprilul).

Cu toate acestea, aceste reacții adverse apar la doze mult mai mari decât cele terapeutice.

Studiile preclinice efectuate separat cu perindopril și indapamidă, nu au arătat potențial genotoxic sau carcinogen.

Studiile toxicologice de reproducere nu au arătat nici embriotoxicitate sau teratogenicitate, iar fertilitatea nu a fost afectată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipientilor**

*Nucleu:*

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Hidrogenocarbonat de sodiu

Amidon pregelatinizat de porumb

Povidonă K30

Stearat de magneziu (E572)

*Film:*

Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol/PEG 3350 (E1521)

Talc (E553b)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

28 luni.

După prima deschidere a flaconului, a se utiliza în termen de 100 de zile.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Flaconul se păstrează bine încis, pentru a fi protejat de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane din polipropilenă, opace, de culoare albă, cu desicant, prevăzut cu reductor tamper-evident(TE) din polietilenă și cu capac din polietilenă, opac, de culoare albă și care conține 30, 60, 90, 90 (3x30) sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimele de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DETINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.

Bulevardul Ion Mihalache nr. 11-13, Corp C1, parter,  
Biroul P30, Sector 1, București  
România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

10630/2018/01 ambalaj cu 30 comprimate filmate

10630/2018/02 ambalaj cu 60 comprimate filmate

10630/2018/03 ambalaj cu 90 comprimate filmate

10630/2018/04 ambalaj cu 90 (3x30) comprimate filmate

10630/2018/05 ambalaj cu 100 comprimate filmate

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Ianuarie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2018

## **10. DATA REVIZUIIRII TEXTULUI**

Septembrie 2024