

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 excipienților, 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

Administrare orală.

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.

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.

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4)

Tratamentul este contraindicat în insuficiența 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 Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg pe zi.

La pacienți 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 plasmatiche ale creatininei și potasiului.

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2):

În insuficiența hepatică severă, tratamentul este contraindicat.

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

Copii și adolescenți

Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg nu trebuie utilizat la copii și adolescenți deoarece eficacitatea și tolerabilitatea perindoprilului la copii și adolescenți, singur sau în combinație, nu au fost încă stabilite.

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
- Angioedem ereditar/idiopatic
- Trimestrul al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct.4.4 și 4.6.)
- Administrarea concomitentă a Perindopril tosilat/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 m²) (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 sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

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
- Ca regulă generală, nu se recomandă utilizarea acestui medicament în asociere cu medicamentele non-antiaritmice care determină torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5)
- Alăptarea (vezi pct. 4.6).

Legate de Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg:

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

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

- Pacienți care efectuează ședințe de dializă
- Pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată, netratată.

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:

Neutropenie/agranulocitoză

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, alopurinol 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).

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. 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 dispariția 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 letal. În cazurile în care sunt implicate limba, glota sau laringele, cu posibilitate de obstrucție a căilor respiratorii, trebuie administrat imediat tratamentul adecvat, 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 grețuri sau vărsături); 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 racecadotril, inhibitorilor ai mTOR (de exemplu: sirolimus, everolimus, temsirolimus) și 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 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 înainte de 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 afereze.

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.

Diuretice care economisesc potasiu, săruri de potasiu:

De regulă, nu se recomandă administrarea concomitentă de perindopril cu diuretice care economisesc potasiu sau săruri de potasiu (vezi pct. 4.5).

Sarcina și alăptarea:

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).

Utilizarea perindoprilului nu este recomandată în timpul alăptării.

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 electroliților și tensiunii arteriale.

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

Cu privire la indapamidă:

La pacienții cu insuficiență hepatică, diureticele tiazidice și diureticele 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 hipertensivi fără leziuni 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 uzuală include monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatiche 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 stenoză de arteră renală.

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

Hipotensiune arterială și depleție hidroelectrolitică:

Există risc de hipotensiune arterială apărută brusc în prezența depleției de sodiu preexistentă (în special la pacienții cu stenoză 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 plasmatiche ale electroliților.

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. Similar altor medicamente antihipertensive administrate în asociere cu 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 dispariție 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 adolescenți:

La copii și adolescenți, 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 stenoză 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 electroliți (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 plasmaticice 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.

Vârșnici:

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.

Pacienți cu 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 renovasculară este revascularizarea. Cu toate acestea, inhibitorii ECA pot fi benefici 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 Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg este prescris la pacienți cu stenoză 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.

Alte grupe speciale de pacienți cu risc:

La pacienții cu insuficiență cardiacă severă (gradul IV) sau la pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent (tendință spontană de creștere a kaliemiei), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, cu o doză inițială mică. Tratamentul cu beta-blocante la pacienții hipertensivi cu insuficiență coronariană nu trebuie întrerupt: inhibitorul ECA trebuie adăugat la beta-blocant.

Pacienți cu diabet zaharat:

La pacienții tratați anterior cu antidiabetice orale sau insulină, glicemia trebuie monitorizată atent, mai ales în timpul primei luni de tratament cu inhibitor ECA.

Diferențe etnice:

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 reninemiciei 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 utilizați cu prudență la pacienții cu obstrucție a căii de ejecție a ventriculului stâng.

Insuficiență hepatică:

Rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic 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 hepatice, trebuie să întrerupă tratamentul cu inhibitor al ECA și să fie monitorizați medical adecvat (vezi pct.4.8).

Potasiu seric:

La unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv cu perindopril, s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală, agravarea disfuncției renale, vârsta (peste 70 ani), diabetul zaharat, evenimentele intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică. Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală și/sau la pacienții tratați cu suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice care economisesc potasiul, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocantelor receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Diureticele 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 (vezi pct. 4.5). Hiperkaliemia poate produce aritmii severe, uneori letale. 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 plasmatice de sodiu, care poate avea consecințe grave. Scăderea concentrației plasmatice 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).

Kaliemie:

Depleția de potasiu cu hipokaliemie consecutivă este un risc major al diureticelor tiazidice și al diureticelor înrudite cu tiazidicele. Riscul apariției hipokaliemiei (<3,4 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 favorizanți 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 plasmaticice ale potasiului, este necesară corectarea terapeutică.

Calcemie:

Diureticele tiazidice și diureticele 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 diureticele:

Diureticele tiazidice și diureticele înrudite cu tiazidele sunt pe deplin eficiente numai când funcția renală este normală sau doar ușor alterată (creatininemia < aproximativ 25 mg/l, adică 220 μ mol/l la adult).

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

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

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

Această formulă este valabilă pentru un bărbat vârstnic 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 plasmaticice 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 închis:

Sulfonamida sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică, rezultând coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. 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 închis netratat poate duce la pierderea definitivă a vederii. Tratamentul primar este întreruperea cât mai rapid posibilă 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 închis 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:

Lactoza

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 plasmatice a litiului și toxicității acestuia s-au observat în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitorii ai ECA. Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice poate determina o creștere suplimentară a concentrației plasmatice a litiului și o creștere a riscului de toxicitate a litiului, asociate cu administrarea concomitentă cu inhibitorii 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 plasmatice 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 (inclusiv acid acetilsalicilic în doză mare): 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).

- Corticosteroizi, tetracosactidă: scădere a efectului antihipertensiv (retenție hidrosalină determinată de administrarea de corticosteroizi).

- Alte medicamente antihipertensive: utilizarea altor antihipertensive cu perindopril/indapamidă poate determina un efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale.

Determinate de perindopril:

Administrări concomitente nerecomandate:

- Diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu perindopril poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu: spironolactonă, triamterenă sau amiloridă), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale potasiului seric. De asemenea, trebuie avut grijă când perindoprilul este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprimul și cotrimoxazolul (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă combinarea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a potasiului seric.

Administrări concomitente care necesită prudență deosebită:

- Medicamente antidiabetice (insulină, sulfonamide hipoglicemizante): interacțiuni raportate pentru captopril și enalapril.

Utilizarea inhibitorilor ECA poate crește efectul hipoglicemizant la pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină sau sulfonamide hipoglicemizante. Apariția episoadelor hipoglicemice este foarte rară (îmbunătățirea toleranței la glucoză, cu scăderea consecutivă a necesarului de insulină).

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-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 insuficiența 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 angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, inhibitori ai mTOR (de exemplu: sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

- Ciclosporina: în timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.
- Heparina: în timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

Administrări concomitente care necesită prudență:

- Alopurinol, citostatice sau medicamente imunosupresoare, glucocorticoizi cu administrare sistemică sau procainamidă: administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA poate determina creșterea riscului de leucopenie.
- Medicamente anestezice: inhibitorii ECA pot crește efectul hipotensiv al anumitor anestezice.
- Diuretice (tiazide sau diuretice de ansă): tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate determina o depleție de volum și un risc de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu perindopril.
- 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.
- Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol): Pacienții care utilizează concomitent cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).

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 neuroleptice (clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide

(amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, tiapridă), butirofenone (droperidol, haloperidol), alte neuroleptice (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 plasmatiche mici de potasiu și corectarea acestora, dacă este necesar dar și monitorizarea intervalului QT.

- Medicamente hipokaliemiante: amfotericină B (administrare i.v.), glucocorticoizi și mineralocorticoizi (administrare sistemică), tetracosactidă, laxative stimulante: risc crescut de hipokaliemie (efect aditiv). Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatică a potasiului, și, dacă este necesar, corectarea acesteia; se recomandă prudență deosebită în cazul tratamentului cu glicozide cardiace. Trebuie utilizate laxative de volum.

- Glicozide cardiace: hipokaliemia determină creșterea efectelor toxice ale glicozidelor cardiace. Kaliemia și ECG-ul trebuie monitorizate și, dacă este necesar, se recomandă reevaluarea tratamentului.

Administrări concomitente care necesită prudență:

- 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 utiliza 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: Risc de creștere a concentrației plasmatică a creatininei, fără modificarea concentrației plasmatică a ciclosporinei, chiar în absența depleției hidrosaline.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

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

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 concludente; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o ușoară creștere a riscului. Cu excepția cazurilor în care tratamentul cu inhibitori ai ECA este indispensabil, pacienților 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:

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 fetoplacentară și întârziere a creșterii.

Adițional, după expunerea în apropierea termenului, s-au raportat cazuri rare de hipoglicemie și trombocitopenie la nou-născuți.

Alăptarea

Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg este contraindicat în timpul alăptării.

Deoarece, în cazul ambelor substanțe active din combinație, pot apărea reacții adverse grave la copiii alăptați, trebuie luată o decizie, fie întreruperea alăptării, fie întreruperea tratamentului, avându-se în vedere importanța acestui tratament pentru mamă.

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:

Indapamida este excretată în laptele matern. Indapamida este strâns înrudită cu diureticele tiazidice care au fost asociate, în cazul administrării în timpul alăptării, cu reducerea sau chiar supresia lactației. Poate să apară hipersensibilitate la medicamente derivate din sulfonamide, hipokaliemie și icter nuclear.

Fertilitatea

La doze mari, perindoprilul poate reduce fertilitatea la masculii de șobolan. Efectele perindoprilului sau indapamidei asupra fertilității la om nu sunt cunoscute (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cu privire la perindopril, indapamidă și Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg:

Niciuna dintre cele două substanțe active, administrate în monoterapie sau combinate în Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 2,5 mg/0,625 mg, nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dar la unii 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

Administrarea de perindopril inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron și tinde 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).

Următoarele reacții adverse s-au observat în timpul tratamentului 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).

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare:

- Trombocitopenie, leucopenie/neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică, anemie hemolitică.

- Anemia (vezi pct. 4.4) a fost raportată în timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA în anumite circumstanțe (pacienți cu transplant renal, pacienți care efectuează ședințe de dializă).

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: Tulburări ale dispoziției sau ale somnului.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Paretezii, cefalee, astenie, amețeli, vertij.

Foarte rare: Confuzie.

Cu frecvență necunoscută: Sincopă

Tulburări oculare

Frecvente: Tulburări de vedere.

Cu frecvență necunoscută : Efuziune coroidiană, miopie acută, glaucom cu unghi închis

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente: Tinitus.

Tulburări vasculare

Frecvente: Hipotensiune arterială sau hipotensiune arterială ortostatică (vezi pct. 4.4).

Cu frecvență necunoscută: Fenomen Raynaud

Tulburări cardiace

Foarte rare: Aritmie, inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială, angină pectorală și infarct miocardic, posibil ca urmare a hipotensiunii arteriale marcate la pacienții care prezintă un risc crescut (vezi pct. 4.4).

Cu frecvență necunoscută: Torsada vârfulilor (cu potențial letal) (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente:

- Tusea uscată a fost raportată la utilizarea inhibitorilor ECA. Este o tuse persistentă, care dispare la întreruperea tratamentului. În prezența acestui simptom trebuie avută în vedere etiologia iatrogenă. La utilizarea inhibitorilor ECA a fost raportată dispnee.

Mai puțin frecvente: Bronhospasm.

Foarte rare: Pneumonie eozinofilică, rinită.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Constipație, xerostomie, greață, dureri epigastrice, anorexie, vărsături, dureri abdominale, disgeuzie, dispepsie, diaree.

Foarte rare: Pancreatită, angioedem intestinal.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: Hepatită citolitică sau colestatică (vezi pct. 4.4)

Cu frecvență necunoscută: În caz de insuficiență hepatică, există posibilitatea apariției encefalopatiei hepatice (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Erupție cutanată tranzitorie, prurit, erupții maculopapulare.

Mai puțin frecvente:

- Angioedem al feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui, urticarie (vezi pct. 4.4)

- Reacții de hipersensibilitate, în primul rând dermatologice, la persoanele cu predispoziție la alergii și reacții astmatiforme

- Purpură.

Există posibilitatea agravării lupusului eritematos diseminat acut pre-existent.

Rare: Agravare a psoriazisului.

Foarte rare: Eritem polimorf, necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson.

Au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilizare (vezi pct. 4.4).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: Crampe musculare.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: Insuficiență renală.

Foarte rare: Insuficiență renală acută.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente: Impotență.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Astenie.

Mai puțin frecvente: Transpirații.

Investigații diagnostice

Cu frecvență necunoscută:

- Interval QT prelungit pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 și 4.5)

- Creștere a concentrației plasmatice a acidului uric și a glicemiei, în timpul tratamentului

- Creștere ușoară a uremiei și a creatininemiei, reversibile la întreruperea tratamentului. Această creștere este mai frecventă în caz de stenoză a arterei renale, hipertensiune arterială tratată cu diuretice, insuficiență renală

- Valori serice crescute ale enzimelor hepatice.

Tulburări metabolice și de nutriție

Rare: Hipercalcemie

Cu frecvență necunoscută:

- Depleție de potasiu cu hipokaliemie marcată, la anumiți pacienți cu risc crescut (vezi pct. 4.4)

- Creștere a concentrației plasmatice a potasiului, în general tranzitorie

- Hiponatremie cu hipovolemie, care determină deshidratare și hipotensiune arterială ortostatică.

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 prin intermediul sistemul național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

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 evolua spre anurie (din cauza hipovolemiei). Pot să apară tulburări de retenție hidrosalină (hiponatremie, hipokaliemie).

Primele măsuri terapeutice constau în eliminarea rapidă a medicamentului ingerat prin lavaj gastric (doar în prima oră după ingestie și în cazul unei intoxicații potențial grave) 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 corticula suprarenală și metabolizarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptide inactive.

Consecințele sunt:

- reducere a secreției de aldosteron
- creștere a activității reninei plasmatică, 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 concomitentă sau tahicardie reflexă în cazul tratamentului cronic.

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

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 hipertensivi, 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; întreruperea 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 fiecărei 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 hipertensivi 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 incluși prin randomizare fie în grupul de tratament cu perindopril terțbutilamină 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 terțbutilamină (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 terțbutilamină (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 (ÎI 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 mmHg (ÎI 95% (-7.9, -3.7), $p < 0,0001$) pentru tensiunea arterială sistolică și de -2.3mmHg (ÎI 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: ușoară, 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.

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, însoțite 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 cardiovasculare 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.

ALTITUDE (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 criteriile 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.

Acțiunea sa antihipertensivă este proporțională cu îmbunătățirea complianței arteriale și cu scăderea rezistenței vasculare periferice totale și arteriole.

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 hipertensivi, indapamida:

- nu are efect asupra metabolismului lipidic: trigliceride, LDL-colesterol și HDL colesterol
- nu are efect asupra metabolismului glucidic, chiar și la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat.

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:

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.

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.

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.

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

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

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.

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

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

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:

Indapamida este complet și rapid absorbită din tractul digestiv.

La om, concentrația plasmatică maximă este atinsă după o oră de la administrarea orală. Legarea de proteinele plasmatică este de 79%.

Timul 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.

Farmacocinetica nu este modificată la pacienții cu insuficiență renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Perindopril tosilat/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 toxicitate 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, carcinogen sau teratogen.

Perindopril, administrat în doze mari, determină reducerea fertilității la șobolanii masculi

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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 închis, 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, prevăzută 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 mărimile 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. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharmaceuticals S.R.L.

Str Domnița Ruxandra nr. 12, parter, sector 2, București, 020562

România

Telefon: 021 230 65 24

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2021