

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 10 mg/2,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține perindopril tosilat 10 mg echivalent cu perindopril 6,816 mg convertit *in situ* la perindopril sare de sodiu și indapamidă 2,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține 296,224 mg lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de aproximativ 10 mm, netede pe ambele fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Perindopril tosilat/Indapamidă Teva este indicat ca terapie de substituție pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale, la pacienții a căror tensiune arterială este deja controlată cu perindopril și indapamidă, administrate concomitent, în aceleași doze.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Un comprimat Perindopril tosilat/Indapamidă Teva pe zi, administrat în doză unică, de preferat dimineața, înainte de masă.

Vârstnici (vezi pct.4.4)

La vârstnici, creatininemia trebuie ajustată în funcție de vârstă, greutate și sex. Pacienții vârstnici pot fi tratați dacă funcția renală este normală și după luarea în considerare a răspunsului la tratament al tensiunii arteriale.

Insuficiență renală (vezi pct.4.4)

Tratamentul este contraindicat în caz de insuficiență renală severă și moderată (clearance-ul creatininei sub 60 ml/min).

Urmărirea medicală de rutină include monitorizarea frecventă a creatininemiei și kaliemiei.

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

Tratamentul este contraindicat în insuficiența hepatică severă.
La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Perindopril tosilat/Indapamidă Teva la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Perindopril tosilat/Indapamidă Teva nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală

4.3 Contraindicații

Determinate de perindopril:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare alt inhibitor al ECA
- Antecedente de angioedem (edem Quincke) asociate terapiei anterioare cu inhibitori ai 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 Perindopril tosilat/Indapamidă Teva cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/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).

Determinate de indapamidă:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare altă sulfonamidă
- Insuficiență renală moderată și severă (clearance-ul creatininei sub 60 ml/min)
- Encefalopatie hepatică
- Insuficiență hepatică severă
- Hipokaliemie
- Ca regulă generală, nu se recomandă utilizarea acestui medicament în asociere cu medicamente non-antiaritmice, care determină torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5)
- Alăptare (vezi pct.4.6).

Determinate de Perindopril tosilat/Indapamidă Teva:

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

Din cauza experienței terapeutice insuficiente, Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 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:

Litiu

Asocierea între litiu și combinația dintre perindopril și indapamidă nu este, de obicei, recomandată (vezi pct. 4.5).

Determinate de 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 electroliților și tensiunii arteriale.

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

Medicamente care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu:

De regulă, nu se recomandă administrarea concomitentă de perindopril cu medicamente 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 deosebită precauție la pacienții cu colagenoză vasculară, la cei tratați cu imunosupresoare, alopurinol sau procainamidă sau în cazul unei combinații a acestor factori de risc, mai ales în cazul unei insuficiențe renale pre-existente. Unii dintre acești pacienți au prezentat infecții grave care, în câteva cazuri, nu au răspuns la tratamentul intensiv cu antibiotice. Dacă perindoprilul este utilizat la acești 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).

Hipersensibilitate/angioedem

Angioedemul la nivelul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, incluzând perindoprilul (vezi pct. 4.8). Acesta poate să apară în orice moment în cursul tratamentului. În astfel de cazuri, trebuie întreruptă imediat administrarea perindoprilului și, înainte de externarea pacientului, trebuie instituită monitorizarea adecvată, până la dispariția completă a simptomelor. În general, în cazurile în care edemul s-a limitat la nivelul feței și buzelor, afecțiunea s-a remis fără tratament, deși antihistaminicele s-au dovedit utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. Când există o implicare a limbii, glotei sau laringelui, care poate determina obstrucția căilor aeriene, trebuie instituită imediat terapia adecvată, ce poate include administrarea subcutanată de soluție de epinefrină 1:1000 (0,3 ml-0,5 ml) și/sau măsuri care să asigure permeabilitatea căilor respiratorii.

La pacienții din rasa neagră 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 inhibitor al ECA, pot prezenta un risc crescut de angioedem, în timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături); în unele cazuri nu a existat anterior edem angioneurotic facial, iar concentrațiile plasmaticice ale esterazei C-1 erau în limita valorilor normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri care au inclus tomografie abdominală, ecografie sau intervenție chirurgicală, iar simptomele au dispărut după întreruperea administrării inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, care prezintă 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

Au fost raportate cazuri izolate de reacții anafilactoide susținute, care pot pune viața în pericol, la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare cu venin de himenoptere (albine, viespi). Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții alergici care urmează tratament de desensibilizare și trebuie evitată utilizarea acestora la pacienții la care se administrează imunoterapia cu venin. Cu toate acestea, la pacienții care necesită atât tratament cu inhibitor al ECA cât și tratament de desensibilizare, aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, cu cel puțin 24 ore înainte de tratamentul de desensibilizare.

Reacții anafilactoide în timpul LDL aferezei

Rar, pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) cu dextran sulfat, au prezentat reacții anafilactoide care au pus viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, înainte de fiecare afereză.

Pacienții care efectuează ședințe de hemodializă

La pacienții care efectuează ședințe de dializă, în cadrul cărora se utilizează membrane cu flux mare (de exemplu AN 69®), tratați concomitent cu un inhibitor al ECA, au fost raportate reacții anafilactoide. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei alte clase de medicamente antihipertensive.

Sarcină

Tratamentul cu inhibitori ai ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe un alt tratament antihipertensiv, tratament care trebuie să aibă un profil de siguranță dovedit pentru utilizarea în sarcină. Când sarcina este confirmată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiată o terapie alternativă (vezi pct.4.3 și 4.6).

Determinate de indapamidă:

Encefalopatie hepatică

Atunci când funcția hepatică este afectată, diureticele tiazidice și diureticele cu proprietăți farmacologice asemănătoare tiazidelor pot determina encefalopatie hepatică. Dacă apar aceste reacții, administrarea diureticului trebuie întreruptă imediat.

Fotosensibilitate

În cazul administrării diureticelor tiazidice și a diureticelor cu proprietăți farmacologice asemănătoare tiazidelor au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apar reacții de fotosensibilitate, se recomandă oprirea terapiei. Dacă se consideră necesară reluarea administrării diureticelor, se recomandă protecția zonelor expuse la soare sau la radiațiile ultraviolete artificiale UVA.

Precauții pentru utilizare

Comune perindoprilului și indapamidei:

Insuficiență renală

În cazurile de insuficiență renală severă și moderată (clearance-ul creatininei < 60 ml/min), tratamentul este contraindicat.

La anumiți pacienți hipertensivi fără leziuni renale pre-existente diagnosticate și la care investigațiile diagnostice sanguine pentru evaluarea funcției renale arată insuficiență renală funcțională, tratamentul trebuie întrerupt și poate fi reinițiat fie cu doze mai mici, fie cu o singură substanță activă.

La acești pacienți, urmărirea medicală de rutină va include monitorizarea frecventă a kaliemiei și creatininemiei, după două săptămâni de tratament și ulterior la intervale de două luni, în timpul perioadei de stabilitate terapeutică. Insuficiența renală a fost raportată mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau insuficiență renală subiacentă, incluzând stenoza de arteră renală.

Medicamentul nu este recomandat în caz de stenoză de arteră renală bilaterală sau de rinichi unic funcțional.

Hipotensiune arterială și depleție hidroelectrolitică

În caz de depleție de sodiu preexistentă (în special la persoanele cu stenoză de arteră renală) există risc de hipotensiune arterială apărută brusc. Ca urmare, trebuie monitorizate sistematic semnele clinice de depleție de apă și electroliți, care pot să apară în cazul unui episod intercurrent de diaree sau vărsături. La acești pacienți trebuie efectuată monitorizarea regulată a concentrațiilor plasmaticice 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 reinițiat, fie cu o doză mai mică, fie doar cu una dintre substanțele active.

Kaliemie

Combinăția în doză fixă perindopril cu indapamidă nu previne apariția hipokaliemiei, în special la pacienții cu diabet zaharat sau la cei cu insuficiență renală. Similar oricăror medicamente antihipertensive care conțin un diuretic, trebuie efectuată monitorizarea periodică a kaliemiei.

Determinate de perindopril:

Tuse

Tusea seacă a fost raportată în cazul utilizării de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Tusea este caracterizată prin persistență și dispariție la întreruperea tratamentului. La apariția acestui simptom trebuie luată în considerare etiologia iatrogenă. Dacă este totuși preferată administrarea de inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, 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 de apă și electroliți 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 în exces a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, în special, în decursul depleției marcate de apă și electroliți (regim alimentar strict fără sodiu sau tratament diuretic prelungit).

Ca urmare, blocarea acestui sistem cu inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei poate determina, în special la prima administrare și în decursul primelor două săptămâni de tratament, o scădere bruscă a tensiunii arteriale și/sau o creștere a concentrațiilor plasmaticice de creatinină, arătând

o insuficiență renală funcțională. Uneori, aceasta poate avea un debut acut, cu toate că apare 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 este ajustată ulterior în funcție de răspunsul tensiunii arteriale, în special în cazurile de depleție de apă și electroliți, pentru a evita debutul brusc al hipotensiunii arteriale.

Ateroscleroza

Toți pacienții prezintă risc de hipotensiune arterială, dar trebuie acordată o atenție deosebită pacienților cu boală cardiacă ischemică sau cu 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 enzimei de conversie a angiotensinei pot fi benefici la pacienții cu hipertensiune renovasculară, la care urmează să se efectueze intervenția chirurgicală de corectare sau atunci când această intervenție chirurgicală nu este posibilă.

Tratamentul cu Perindopril tosilat/Indapamidă Teva nu este adecvat la pacienții cu stenoză de arteră renală diagnosticată sau suspectată, deoarece tratamentul trebuie inițiat în spital, cu doze mai mici decât cele conținute de Perindopril tosilat/Indapamidă Teva.

Insuficiență cardiacă severă

La pacienții cu insuficiență cardiacă severă (clasa IV) sau la cei cu diabet zaharat insulino-dependent (cu tendință spontană la hiperkaliemie), tratamentul cu Perindopril tosilat/Indapamidă Teva nu este adecvat, deoarece terapia trebuie inițiată sub supraveghere medicală și cu doze inițiale mici.

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 cu diabet zaharat insulino-dependent (tendință spontană la creșterea kaliemiei), tratamentul cu Perindopril tosilat/Indapamidă Teva 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.

Glicemia trebuie monitorizată strict la pacienții cu diabet zaharat tratați anterior cu antidiabetice orale sau cu insulină, mai ales pe parcursul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA (vezi pct. 4.5).

Diferențe etnice

Similar altor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, perindoprilul poate fi mai puțin eficient în reducerea tensiunii arteriale la populația aparținând rasei negre comparativ cu celelalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a hiporeninemiei la populația hipertensivă de rasă neagră.

Chirurgie/anestezie

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot determina hipotensiune arterială în caz de anestezie, mai ales dacă anestezicul administrat este un medicament cu potențial de scădere a tensiunii arteriale.

Ca urmare, se recomandă ca tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cu durată lungă de acțiune, cum este perindoprilul, să fie întrerupt, dacă este posibil, cu o zi înainte de intervenția chirurgicală.

Stenoză aortică sau mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu obstrucție la nivelul tractului de ejecție al 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 înțeles pe deplin. Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, trebuie să întrerupă administrarea inhibitorilor ECA și să fie supravegheați medical în mod corespunzător (vezi pct. 4.8).

Potasiu seric

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 blocanților receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul și blocanțele receptorilor pentru angiotensină ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA, iar monitorizarea nivelului de potasiu și funcția renală serică (vezi pct. 4.5).

Determinate de indapamidă:

Echilibrul hidroelectrolitic

Natremie

Echilibrul hidroelectrolitic și natremia trebuie determinate înaintea inițierii tratamentului și apoi la intervale regulate. Scăderea concentrației plasmatică de sodiu poate fi, inițial, asimptomatică și, ca urmare, este esențială determinarea periodică a acesteia. 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 o scădere a concentrației plasmatică de sodiu, care poate avea consecințe grave. Hiponatremia cu hipovolemie poate fi responsabilă pentru deshidratare și hipotensiune arterială ortostatică. Pierderea concomitentă de ioni de clor poate duce la alcaloză metabolică secundară compensatorie: incidența și nivelul efectelor sunt mici.

Kaliemie

Depleția de potasiu cu hipokaliemie reprezintă un risc major al utilizării diureticelor tiazidice și al diureticelor cu proprietăți farmacologice asemănătoare tiazidelor.

Riscul apariției valorilor scăzute ale concentrațiilor plasmatică ale potasiului (< 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 cu edeme și ascită, pacienții cu afecțiuni 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 reprezintă un grup cu risc, indiferent dacă etiologia este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, ca și bradicardia, acționează ca un factor favorizant pentru apariția tulburărilor de ritm severe, în special torsada vârfurilor, care poate fi letală.

În toate cazurile, este necesară determinarea mai frecventă a kaliemiei. Prima determinare a kaliemiei trebuie realizată în decursul primei săptămâni după începerea tratamentului. Dacă se observă valori mici ale concentrațiilor plasmatică ale potasiului, este necesară corectarea acestora prin instituirea terapiei adecvate.

Calcemie

Diureticele tiazidice și diureticele cu proprietăți farmacologice asemănătoare tiazidelor 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, înainte de investigarea funcției paratiroidiene.

Glicemie

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

Acid uric

Pacienții cu hiperuricemie prezintă o tendință crescută de apariție a atacurilor de gută.

Funcția renală și diureticele

Diureticele tiazidice și diureticele cu proprietăți farmacologice asemănătoare tiazidelor sunt pe deplin eficiente numai în cazurile în care funcția renală este normală sau doar ușor alterată (valorile creatininemiei mai mici de aproximativ 25 mg/l, adică 220 μmol/l pentru un adult).

La vârstnici, valorile creatininemiei trebuie ajustate în funcție de vârstă, greutate și sex, conform formulei Cockcroft:

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

unde:

vârsta este exprimată în ani

greutatea este exprimată în kg

valoarea concentrației plasmatice a creatininei este exprimată în μmol/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 la începutul tratamentului cu diuretice, determină o reducere a filtrării glomerulare. Acesta poate să determine o creștere a concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei. Această insuficiență renală funcțională tranzitorie nu are consecințe negative la pacienții cu funcție renală normală, dar poate agrava, cu toate acestea, o afecțiune renală preexistentă.

Sportivi

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

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis

Sulfonamida sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică, rezultând efuziune 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.

Excipienți

Lactoză

Pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la 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:

Asocieri nerecomandate:

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA s-au observat creșteri reversibile ale concentrației plasmatică a litiului și ale toxicității acestuia. Nu se recomandă utilizarea combinației de perindopril cu indapamidă în asociere cu litiu, dar dacă această asociere se dovedește necesară, trebuie monitorizate cu atenție concentrațiile plasmatică ale litiului (vezi pct. 4.4).

Asocieri care necesită prudență deosebită:

- Baclofen: potențarea efectului de scădere a tensiunii arteriale. Monitorizarea tensiunii arteriale și a funcției renale și, dacă este necesar, ajustarea dozei medicamentului antihipertensiv.

- Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (inclusiv acid acetilsalicilic $\geq 3\text{g/zi}$): când inhibitorii ECA sunt administrați concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică acid acetilsalicilic în dozele corespunzătoare schemelor terapeutice antiinflamatoare, inhibitori de COX2 și AINS neselective) poate să apară o reducere a efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu AINS poate duce la o creștere a riscului de agravare a funcției renale, incluzând posibilitatea apariției insuficienței renale acute, și la o creștere a kaliemiei, mai ales la pacienții cu afectare pre-existentă a funcției renale. Tratamentul concomitent trebuie administrat cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie să fie hidratați corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului concomitent, și, ulterior, periodic.

Asociere care necesită oarecare prudență:

- Antidepresive similare imipraminei (tricyclice), neuroleptice: creșterea efectului de scădere a tensiunii arteriale 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 aliskirenilui, 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 produc hiperkaliemie

Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește riscul de apariție a hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim. Asocierea acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie.

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.3):

Aliskiren: La pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală, din cauza riscului de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

- 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, mTOR (de exemplu: sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Asocieri nerecomandate:

- Aliskiren: La pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală, din cauza riscului de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare (vezi pct. 4.4).

- Tratament concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină: În literatură s-a raportat că, în cazul pacienților cu boală aterosclerotică dovedită, insuficiență cardiac sau diabet

zaharat cu afectare de organ în stadiu terminal, tratamentul concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină este asociat cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopelor, hiperkaliemiei și agravării funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparative cu utilizarea unui singur medicament pentru sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin asocierea unui inhibitor al ECA cu un antagonist al receptorilor de angiotensină II) trebuie limitată la cazurile individuale bine definite și cu monitorizarea atentă a funcției renale, kaliemiei și tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

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

Asocieri care necesită prudență deosebită:

- Medicamente antidiabetice (insuline, antidiabetice orale): Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate să determine un efect mai puternic de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen este mai probabil să apară în primele săptămâni de tratament asociat și în special la pacienți cu insuficiență renală.

- Diuretice care nu economisesc potasiu: Pacienții care urmează tratament cu diuretice, în special cei cu depleție 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 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 depleție de volum/sare, fie diureticul trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu inhibitor al ECA, situație în care tratamentul cu un diuretic ce 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): Eplerenonă sau spironolactonă în doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi, în asociere cu doze mici de inhibitor al ECA:

În tratamentul insuficienței cardiace clasa III sau IV NYHA, cu fracție de ejeție < 40%, tratată anterior cu inhibitori ai ECA și diuretice de ansă, risc de hiperkaliemie, potențial letală, mai ales în caz de nerespectare a recomandărilor de prescriere a acestei combinații.

Înainte de începerea 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.

Asocieri care necesită oarecare prudență:

- Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare: Administrarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale perindoprilului. Administrarea concomitentă cu nitroglicerina, alți nitrați sau alte medicamente vasodilatatoare poate reduce suplimentar tensiunea arterială.

- Alopurinol, citostatice sau medicamente imunosupresoare, glucocorticoizi cu administrare sistemică sau procainamidă: administrarea concomitentă cu inhibitorii 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).
- Gliptine (linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină): Risc crescut de angioedem, din cauza scăderii activității dipeptidil-peptidazei IV (DPP-IV) de către gliptine, la pacienții tratați concomitent cu un inhibitor al ECA.
- Simpatomimetice: Simpatomimeticele pot să reducă efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.
- Aur: Reacțiile de tip nitric (cu simptome care includ eritem tranzitor al feței și gâtului, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții cărora li s-a administrat aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) concomitent cu inhibitorii ai ECA, incluzând perindopril.
- Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol): Pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de apariție a hiperkaliemiei (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.

Determinate de indapamidă:

Asocieri care necesită prudență deosebită:

- Medicamente care determină torsada vârfurilor: din cauza riscului de hipokaliemie, indapamida trebuie administrată cu precauție atunci când este utilizată concomitent cu medicamente care induc torsada vârfurilor, cum sunt medicamentele antiaritmice din clasa IA (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă), medicamentele antiaritmice din clasa III (amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, bretiliu, sotalol), unele neuroleptice (clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (amisulpridă, sulpiridă, sultapridă, tiapridă), butirofenone (droperidol, haloperidol), alte neuroleptice (pimozidă), alte substanțe active cum sunt bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, moxifloxacină, pentamidină, sparfloxacină, vincamină i.v., metadonă, astemizol, terfenadină. Se recomandă prevenirea hipokaliemiei și corectarea acesteia, dacă este necesar precum și monitorizarea intervalului QT.
- Medicamente cu efect de scădere a concentrației plasmatice a potasiului: amfotericină B (administrare i.v.), glucocorticoizi și mineralocorticoizi (administrare sistemică), tetracosactidă, laxative stimulante: risc crescut de hipokaliemie (efect aditiv). Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a potasiului și corectarea acesteia, dacă este necesar; prudență deosebită în cazul tratamentului cu glicozide cardiace. Trebuie utilizate laxative non-stimulante.
- Glicozidice cardiace: hipokaliemia favorizează efectele toxice ale glicozidelor cardiace. Kaliemia și ECG-ul trebuie monitorizate și, dacă este necesar, se recomandă reevaluarea tratamentului.

Asocieri care necesită oarecare prudență:

- Diuretice care economisesc potasiul (amilorid, spironolactonă, triamteren): Aceste combinații sunt utile la unii pacienți, dar poate apărea hipokaliemie sau hiperkaliemie (mai ales la pacienții cu insuficiență renală sau diabet zaharat). Trebuie monitorizate kaliemia și ECG-ul, iar, dacă este necesar, tratamentul va fi modificat adecvat.
- Metformin: acidoză lactică datorată metforminului, determinată de o posibilă insuficiență renală funcțională, legată de utilizarea diureticelor, în special a diureticelor de ansă. Nu se recomandă administrarea de metformin în cazul în care concentrația plasmatice 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 înainte de administrarea substanței de contrast iodate.
- Calciu (săruri): Risc de creștere a calcemiei din cauza scăderii eliminării renale a calciului.
- Ciclosporină, tacrolimus: Risc de creștere a concentrației plasmatice a creatininei, fără modificarea concentrației plasmatice a ciclosporinei, chiar în absența depleției hidrosaline.- Corticosteroizi,

tetracosactidă (administrată sistemic): Scăderea efectului antihipertensiv (retenție de apă și sodiu datorată corticosteroidelor).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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

Perindopril tosilat/Indapamidă Teva este contraindicat în timpul alăptării. Decizia de întrerupere a alăptării sau de întrerupere a tratamentului cu Perindopril tosilat/Indapamidă Teva trebuie luată având în vedere importanța tratamentului pentru mamă.

Sarcina

Determinate de 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).

Dovezile 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 creștere mică a acestui risc. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute la tratamente antihipertensive alternative, cu un profil de siguranță dovedit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când sarcina este confirmată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, se inițiază terapia alternativă.

La om, este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu inhibitori ai ECA în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină induce fetotoxicitate (reducerea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la inhibitori ai ECA s-a produs începând cu trimestrul al treilea de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului.

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

Determinate de 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-placental, ceea ce poate determina ischemie feto-placentală și întârziere a creșterii.

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

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

Alăptarea

Perindopril tosilat/Indapamidă Teva este contraindicat în timpul alăptării.

Determinate de 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.

Determinate de indapamidă:

Există informații insuficiente cu privire la excreția indapamidei/metaboliților acesteia în laptele uman. Poate să apară hipersensibilitate la medicamente derivate din sulfonamide și hipokaliemie. 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 trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Comune perindoprilului și indapamidei:

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității la femelele și masculii de șobolan (vezi pct. 5.3). Nu se anticipează niciun efect asupra fertilității la om.

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

Determinate de perindopril, indapamidă și Perindopril tosilat/Indapamidă Teva:

Nici una dintre cele două substanțe active și nici Perindopril tosilat/Indapamidă Teva nu influențează vigilența, dar la unii pacienți pot să apară reacții adverse individuale legate de tensiunea arterială mică, în special la începutul tratamentului sau în asociere cu alte medicamente antihipertensive.

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

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Administrarea de perindopril inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron și tinde să reducă pierderea de potasiu determinată de indapamidă. 6 procente din pacienții tratați cu perindopril/indapamidă au prezentat hipokaliemie (concentrația plasmatică a potasiului < 3,4 mmol/l).

Cele mai frecvente evenimente adverse observate sunt:

- pentru perindopril: amețeli, cefalee, paretezii, disgeuzie, tulburări de vedere, vertij, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipație, dispepsie, diaree, greață, vărsături, prurit, erupție cutanată tranzitorie, crampe musculare și astenie.

- pentru indapamidă: reacții de hipersensibilitate, în primul rând dermatologice, la persoanele cu predispoziție la alergii și reacții astmatiforme și erupții maculopapulare.

b. Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul studiilor clinice și/sau după punerea pe piață și au fost clasificate în funcție de următoarea convenție:

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 (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe 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
	Trombocitopenia (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (reacții de hipersensibilitate, în special dermatologice, la persoanele cu predispoziție la reacții alergice și astmatiforme)	-	Frecvente
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*	-
	Hiponatremie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută
	Hipercalcemie	-	Foarte rare
	Depleție de potasiu cu hipokaliemie marcată, la anumiți pacienți cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Tulburări ale dispoziției	Mai puțin frecvente	-
	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente	-
	Confuzie	Foarte rare	-
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente	-
	Cefalee	Frecvente	Rare
	Parestezie	Frecvente	Rare
	Disgeuzie	Frecvente	-
	Somnolență	Mai puțin frecvente*	-
	Sincopă	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc mare (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	În caz de insuficiență hepatică există posibilitatea instalării encefalopatiei	-	Cu frecvență necunoscută

	hepatice (vezi pct. 4.3 și 4.4)		
Tulburări oculare	Tulburări de vedere	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Efuziune coroidiană, miopie, glaucom acut cu unghi închis (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 (incluzând bradicardie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială)	Foarte rare	Foarte rare
	Infarct miocardic, posibil ca urmare a hipotensiunii arteriale marcate, la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Torsada vârfulor (cu potențial letal) (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (și simptome asociate hipotensiunii arteriale) (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Foarte rare
	Vasculită	Mai puțin frecvente*	-
	Fenomen Raynaud	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	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
	Vărsături	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente	Rare
	Pancreatită	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Hepatită (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Afectare a funcției hepatice	-	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	Foarte rare

		frecvente	
	Purpură	-	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	-
	Reacții de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută
	Pemfigus	Mai puțin frecvente*	-
	Eritem polimorf	Foarte rare	-
	Necroliză epidermică toxică	-	Foarte rare
	Sindrom Steven-Johnson	-	Foarte rare
	Agravare a psoriazisului	Rare	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Crampe musculare	Frecvente	-
	Posibilitatea agravării lupusului eritematos diseminat acut pre-existent	-	Cu frecvență necunoscută
	Artralgie	Mai puțin frecvente*	-
	Mialgie	Mai puțin frecvente*	-
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente	-
	Insuficiență renală acută	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente	-
	Durere toracică	Mai puțin frecvente*	-
	Stare generală de rău	Mai puțin frecvente*	-
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*	-
	Febră	Mai puțin frecvente*	-
	Fatigabilitate	-	Rare
Investigații diagnostice	Creștere a uremiei	Mai puțin frecvente*	-
	Creștere a creatininemiei	Mai puțin frecvente*	-
	Creștere a bilirubinemiei	Rare	-
	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Scădere a hemoglobinei și hematocritului (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Creștere a glicemiei	-	Cu frecvență necunoscută
	Creștere a concentrației plasmatice a acidului uric	-	Cu frecvență necunoscută
	Interval QT prelungit pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
Leziuni, intoxicații și complicații legate	Căderi	Mai puțin frecvente*	-

de procedurile utilizate			
---------------------------------	--	--	--

* 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 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

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@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 progresa spre anurie (din cauza hipovolemiei). Poate să apară dezechilibru hidrosalin (hiponatremie, hipokaliemie).

Tratament

Primele măsuri terapeutice constau în eliminarea rapidă a medicamentului (medicamentelor) ingerat (ingerate) prin lavaj gastric și/sau administrare de cărbune activat, urmate de restabilirea echilibrului hidroelectrolitic, într-o unitate medicală specializată, până la revenirea la normal.

În cazul apariției hipotensiunii arteriale marcate, aceasta poate fi tratată prin așezarea pacientului în supinație, având capul sub nivelul corpului. Dacă este necesar, se va administra soluție salină izotonă în perfuzie intravenoasă sau se poate utiliza oricare altă metodă de expansiune volemică.

Perindoprilatul, forma activă a perindoprilului, poate fi dializat (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: perindopril și diuretice, codul ATC: C09BA04

Perindopril tosilat/Indapamidă Teva este o combinație de sare perindopril tosilat, un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei și indapamidă, un diuretic clorosulfamidic. Proprietățile sale farmacologice derivă din cele ale fiecărui component luat separat, alături de cele datorate acțiunii sinergice aditive a celor două substanțe active atunci când sunt combinate.

Mecanism de acțiune

Determinat de 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 degradarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptide inactive.

Consecințele sunt:

- reducerea secreției de aldosteron,
- creșterea activității reninei plasmatice, deoarece aldosteronul nu mai exercită feed-back negativ,
- scăderea rezistenței periferice totale, cu acțiune preferențială asupra patului vascular de la nivel muscular și renal, fără depleție hidrosalină concomitentă sau tahicardie reflexă, în cazul tratamentului cronic.

Acțiunea antihipertensivă a perindoprilului apare, de asemenea, la pacienții cu valori mici sau normale ale reninemiciei.

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

Perindoprilul reduce travaliul cardiac:

- prin efect vasodilatator asupra venelor, determinat probabil de modificări ale metabolismului prostaglandinelor: scăderea presarcinii,
- prin scăderea rezistenței periferice totale: scăderea postsarcinii.

Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă au arătat:

- o scădere a presiunilor de umplere la nivelul ventriculului stâng și ventriculului 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.

Determinat de indapamidă:

Indapamida este un derivat de sulfonamidă cu inel indolic, înrudită farmacologic cu grupul diureticelor tiaزيدice. 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, crescând astfel diureza și având un efect antihipertensiv.

Efecte farmacodinamice

Determinate de Perindopril tosilat/Indapamidă Teva:

La pacienții hipertensivi, indiferent de vârstă, Perindopril tosilat/Indapamidă Teva exercită un efect antihipertensiv dependent de doză, atât asupra tensiunii arteriale sistolice, cât și diastolice, în ortostatism sau clinostatism.

PICXEL, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, a evaluat prin ecocardiografie efectul combinației perindopril/indapamidă asupra HVS, comparativ cu enalaprilul, administrat în monoterapie.

În studiul PICXEL, pacienții hipertensivi cu HVS (definită prin indicele de masă al ventriculului stâng (IMVS) $> 120 \text{ g/m}^2$ la bărbați și $> 100 \text{ g/m}^2$ la femei) au fost randomizați fie în grupul de tratament cu perindopril terț-butilamină 2 mg (echivalent cu perindopril arginină sau perindopril tosilat 2,5 mg)/indapamidă 0,625 mg, fie în grupul de tratament cu enalapril 10 mg o dată pe zi, pe parcursul unui an de tratament. Doza a fost ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale, până la administrarea unei doze de perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu perindopril arginină sau perindopril tosilat 10 mg) și indapamidă 2,5 mg sau enalapril 40 mg, o dată pe zi. Doar la 34% dintre pacienți s-a menținut administrarea unei doze de perindopril terț-butilamină 2 mg (echivalent cu perindopril arginină sau perindopril tosilat 2,5 mg)/indapamidă 0,625 mg (comparativ cu 20% la care s-a menținut administrarea unei doze de Enalapril 10 mg).

La sfârșitul tratamentului, IMVS a scăzut semnificativ, mai mult în grupul de tratament cu perindopril/indapamidă ($-10,1 \text{ g/m}^2$), comparativ cu grupul de tratament cu enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$), la toți pacienții randomizați. Diferența între grupuri privind modificarea IMVS a fost de $-8,3$ (95% ÎI $(-11,5; -5,0)$, $p < 0,0001$).

Un efect mai bun asupra IMVS a fost obținut cu doza de perindopril 8 mg (echivalent cu perindopril tosilat 10 mg)/indapamidă 2,5 mg.

În privința tensiunii arteriale, diferențele medii estimate între grupuri, la populația randomizată, au fost de -5,8 mmHg (95% ÎI (-7,9;-3,7), $p < 0,0001$) pentru tensiunea arterială sistolică și de -2,3 mmHg (95% ÎI (-3,6;-0,9), $p=0,0004$) pentru tensiunea arterială diastolică, în favoarea grupului de tratament cu perindopril/indapamidă.

Determinate de perindopril:

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

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

Există un grad mare de blocare reziduală a enzimei de conversie a angiotensinei 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.

Înteruperea tratamentului nu are efect de rebound asupra hipertensiunii arteriale.

Perindoprilul are proprietăți vasodilatatoare și restabilește elasticitatea trunchiurilor arterelor principale, corectează modificările histomorfometrice la nivelul arterelor de rezistență și produce o reducere a hipertrofiei ventriculare stângi.

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

Asocierea dintre un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei și un diuretic tiazidic scade riscul de hipokaliemie determinat de administrarea diureticului în monoterapie.

Determinate de indapamidă:

Indapamida, administrată 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 arteriolare.

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

În cazul în care sunt depășite dozele recomandate de diuretice tiazidice sau de diuretice cu proprietăți farmacologice asemănătoare tiazidelor, efectul de scădere a tensiunii arteriale atinge un platou, în timp ce riscul de reacții adverse continuă să crească. Dacă tratamentul nu este eficace, nu trebuie crescute dozele.

Mai mult, s-a demonstrat faptul că, la pacienții hipertensivi, administrarea de indapamidă pe termen scurt, mediu și lung:

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

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, 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 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.

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Determinate de perindopril/indapamidă:

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

Determinate de 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 este egal cu 1 oră.

Deoarece ingestia de alimente scade conversia la perindoprilat, prin urmare și biodisponibilitatea, sarea perindopril trebuie administrată oral, în doză unică zilnică, dimineața, înainte de masă.

Distribuție

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

Metabolizare

Perindoprilul este un promedicament. Douăzeci și șapte de procente din doza de perindopril administrată ajung în fluxul sanguin sub formă de metabolit activ, perindoprilat. Pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul mai are cinci metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă a perindoprilatului este atinsă în decurs de 3 până la 4 ore.

Eliminare

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

Liniaritate/non-liniaritate

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

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).

Determinate de indapamidă:

Absorbție

Indapamida este complet și rapid absorbită din tractul digestiv.

La om, concentrația plasmatică maximă este atinsă după aproximativ o oră după administrarea orală a medicamentului.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de 79%.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este cuprins între 14-24 ore (cu o medie de 18 ore). Administrarea de doze repetate nu determină acumulare. Eliminarea se realizează, în principal, prin urină (70% din doza) 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

Comparația în doză fixă perindopril/indapamidă prezintă o toxicitate ușor crescută comparativ cu fiecare substanță activă în parte. La șobolan, manifestările renale nu par să fie potențate. Cu toate acestea, combinația în doză fixă produce toxicitate gastro-intestinală la câine, iar la șobolan, efectul toxic asupra mamei pare să fie crescut.

Cu toate acestea, aceste reacții adverse sunt prezentate la doze corespunzătoare unei marje de siguranță foarte pronunțată în comparație cu dozele terapeutice utilizate.

Determinate de perindopril:

În studiile de toxicitate după administrarea orală de doze repetate (șobolan și maimuță), organul țintă a fost rinichiul, cu afectare reversibilă.

În studiile *in vitro* sau *in vivo*, nu s-au observat efecte mutagene.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (șobolan, șoarece, iepure și maimuță) nu au arătat semne de embriotoxicitate sau teratogenitate. Cu toate acestea, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și clasă terapeutică, au arătat că determină reacții adverse asupra dezvoltării tardive a fetușilor, determinând moartea fetușilor și malformații congenitale la rozătoare și iepuri: s-au observat leziuni renale și o creștere a mortalității peri- și postnatale. La șobolani, fertilitatea nu a fost afectată nici la masculi, nici la femele.

La șobolan și șoarece, în studiile de lungă durată, nu s-au observat efecte carcinogene.

Determinate de indapamidă:

Cele mai mari doze administrate oral la diferite specii de animale (de 40 până la de 8000 ori mai mari decât doza terapeutică) au arătat o exacerbare a proprietăților diuretice ale indapamidei. În timpul studiilor de toxicitate acută cu indapamidă administrată intravenos sau intraperitoneal, simptomele majore de intoxicație au fost legate de acțiunea farmacologică a indapamidei, adică bradipnee și vasodilatație periferică.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au evidențiat efecte embriotoxice sau teratogene. Fertilitatea nu a fost afectată.

Testele privind proprietățile mutagene și carcinogene ale indapamidei au fost negative.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Hidrogenocarbonat de sodiu

Amidon (de porumb) pregelatinizat

Povidonă K30

Stearat de magneziu (E572)

Film:

Alcool polivinilic - parțial hidrolizat (E1203)

Dioxid de titan E171

Macrogol/PEG 3350 (E1521)

Talc (E553b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

28 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Păstrați flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru depozitare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polipropilenă (PP), opace, de culoare albă, cu desicant, prevăzută cu reductor de curgere din polietilenă și cu capac din polietilenă (PE), opac, de culoare albă conținând 30, 50, 60 (2 x30), 90 (3x30) sau 100 (2x50) 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
România
Tel: 021 230 65 24

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13965/2021/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Februarie 2017
Data revizuirii – Iunie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2021