

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PREXAREL 5 mg/1,25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține perindopril 3,395 mg echivalent cu perindopril arginină 5 mg și indapamidă 1,25 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 71,33 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate albe, de formă alungită.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

PREXAREL 5 mg/1,25 mg comprimate filmate este indicat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată corespunzător doar cu perindopril.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza uzuală este de un comprimat filmat PREXAREL 5 mg/1,25 mg pe zi, administrat în doză unică, de preferat dimineata și înainte de masă.

Este recomandată ajustarea individuală a dozei, în funcție de componente, atunci când este posibil. PREXAREL 5 mg/1,25 mg comprimate filmate trebuie utilizat atunci când tensiunea arterială nu poate fi controlată corespunzător cu Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg comprimate filmate (acolo unde este disponibil). Când este posibil clinic, trecerea directă de pe monoterapie pe PREXAREL 5 mg/1,25 mg poate fi luată în considerare.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (vezi pct. 4.4)

Tratamentul trebuie inițiat după evaluarea răspunsului tensiunii arteriale și a funcției renale.

Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)

În insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min), tratamentul este contraindicat.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min), se recomandă începerea tratamentului cu doze adecvate din fiecare componentă în parte.

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.

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

Siguranța și eficacitatea combinației perindopril arginină/indapamidă la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

PREXAREL 5 mg/1,25 mg nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

Legate de perindopril

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare alt inhibitor al ECA
- Antecedente de angioedem (edem Quincke) asociat cu terapia anterioară cu inhibitor al ECA (vezi pct. 4.4)
- Angioedem ereditar/idiopatic
- Trimestrul al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6.)
- Administrarea concomitentă a PREXAREL 5 mg/1,25 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 combinația în doză fixă sacubitril/valsartan. Tratamentul cu PREXAREL 5 mg/1,25 mg nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze a combinației sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5)
- Tratamente extracorporale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5)
- Stenoză semnificativă de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

Legate de indapamidă

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

Legate de PREXAREL 5 mg/1,25 mg:

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

Din cauza experienței terapeutice insuficiente, PREXAREL 5 mg/1,25 mg nu trebuie utilizat la:

- Pacienți tratați prin dializă
- Pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată, netratată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări speciale

Comune perindoprilului și indapamidei

Litiu

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

Cu privire la perindopril

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților 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, blocaților 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 blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Medicamente care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

De regulă, nu se recomandă asocierea dintre perindopril și medicamente care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu (vezi pct 4.5).

Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie

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

Hipertensiune renovasculară

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

Hipersensibilitate/angioedem

Cazuri de angioedem la nivelul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui au fost raportate rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril (vezi pct. 4.8). Acestea pot apărea în orice moment al tratamentului. În asemenea cazuri, tratamentul cu perindopril trebuie întrerupt imediat și se recomandă o monitorizare adecvată, pentru a se asigura 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, deși 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 negre 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 la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA care acuză dureri abdominale.

Administrarea concomitentă a perindoprilului cu combinația sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu combinația sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de perindopril. Dacă tratamentul cu sacubitril/valsartan este întrerupt, terapia cu perindopril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze a combinației sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitorii NEP (de exemplu, racecadotril), cu inhibitorii mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și cu gliptine (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) poate duce la un risc crescut de apariție a angioedemului (de exemplu, inflamarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5). Inițierea racecadotril, a inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și a gliptinelor (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) trebuie să se efectueze cu precauție la un pacient deja tratat cu 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. Totuși, 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 inhibitorului 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.

Aldosteronism primar

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

Sarcina

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

Cu privire la indapamidă

Encefalopatie hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, diureticele tiazidice și diureticele înrudite cu tiazidele pot determina encefalopatie hepatică ce poate evolua spre comă hepatică, în special în caz de dezechilibru electrolitic. 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 pre-existent (în special la pacienții cu stenoză de arteră renală). De aceea, trebuie monitorizate sistematic semnele clinice de depleție de apă și electroliți, 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.

Excipienți

PREXAREL 5 mg/1,25 mg nu trebuie administrat la pacienți cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză.

Natriemie

PREXAREL 5 mg/1,25 mg conține mai puțin de 1mmol sodiu (23mg) pe comprimat, adică practic, ”nu conține sodiu”.

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 totuși preferată 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 de apă și electroliți etc.)

La pacienții a căror tensiune arterială a fost inițial scăzută, 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 (dietă strictă 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 plasmatiche de creatinină, fapt ce denotă o insuficiență renală funcțională. Uneori, aceasta poate avea un debut acut, deși rar, și se poate instala după o perioadă de timp variabilă.

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

Vârstnici

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

Ateroscleroză

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

Hipertensiune arterială renovasculară

Tratamentul hipertensiunii arteriale renovasculare este revascularizarea. Cu toate acestea, inhibitorii ECA pot fi 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 PREXAREL 5 mg/1,25 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.

Insuficiență cardiacă/insuficiență cardiacă severă

La pacienții cu insuficiență cardiacă severă (gradul IV), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, cu o doză inițială mică. Tratamentul cu beta-blocante la pacienții 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 de creștere a kaliemiei) tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, cu o doză inițială redusă. La pacienții tratați anterior cu antidiabetice orale sau insulină, glicemia trebuie monitorizată atent, mai ales în timpul primei luni de tratament cu inhibitor ECA (vezi pct. 4.5).

Diferențe 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 reninemicii 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.

De aceea, 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).

Hiperkaliemie

La unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv cu perindopril, s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale potasiului, inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală, agravarea disfuncției renale, vârsta (peste 70 ani), diabetul zaharat, evenimentele intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (spironolactonă, eplerenonă, triamteren, amilorid), a suplimentelor de potasiu sau a substituenților de sare care conțin potasiu; risc prezintă și pacienții care utilizează alte tratamente care pot crește kaliemia (de exemplu, heparine, co-trimoxazol, cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol, alți inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi, inhibitori de COX-2 și AINS neselective, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim) și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină. Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiu, dar și a substituenților de sare care conțin potasiu poate duce la creșterea semnificativă a kaliemiei, mai ales la pacienții cu insuficiență renală. Hiperkaliemia poate produce aritmii severe, uneori letale. Diureticele care economisesc potasiu și blocanțele receptorilor pentru angiotensină trebuie utilizate cu prudență la pacienții la care se administrează inhibitori ECA și este necesară monitorizarea potasemiei și a funcției renale. 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 înainte de inițierea tratamentului, și apoi la intervale regulate. Scăderea concentrației plasmatiche de sodiu poate fi inițial asimptomatică și, de aceea, este necesară determinarea periodică. Testele trebuie efectuate mai frecvent la pacienții vârstnici sau la pacienții cu ciroză (vezi pct. 4.8 și 4.9). Orice tratament diuretic poate determina hiponatriemie, uneori cu consecințe foarte grave. Hiponatriemia însoțită de hipovolemie pot fi responsabile de deshidratare și hipotensiune arterială ortostatică. Pierderea concomitentă de ioni de clor poate duce la alcaloză metabolică secundară compensatorie: incidența și gradul sunt ușoare.

Kaliemie

Depleția de potasiu cu hipokaliemie consecutivă este un risc major al diureticelor tiazidice și al diureticelor înrudite cu tiazidicele. Hipokaliemia poate provoca tulburări musculare. Au fost raportate cazuri de rhabdmioliză, în special în contextul hipokaliemiei severe. Riscul apariției concentrațiilor plasmatică de potasiu scăzute (<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 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, precum 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 frecvenței a kaliemiei. Prima testare a kaliemiei trebuie realizată în prima săptămână după începerea tratamentului.

Dacă se observă valori mici ale concentrațiilor plasmatică ale potasiului, este necesară corectarea terapeutică. Hipokaliemia identificată în asociere cu hipomagneziemie poate fi refractară la tratament, cu excepția cazului în care concentrația plasmatică de magneziu este corectată.

Calcemie

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

Magneziemie

S-a demonstrat că tiazidele și diureticile înrudite cu acestea, inclusiv indapamida, cresc excreția urinară de magneziu, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Glicemie

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

Acid uric

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

Funcția renală și diureticile

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

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

- creatinina plasmatică 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 de la începutul tratamentului cu diuretice, determină o scădere a filtrării glomerulare. Poate apărea o creștere a concentrațiilor plasmatică 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.

Sportivi

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

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom cu unghi închis secundar

Sulfonamidele sau derivații de sulfonamidă sunt medicamente ce pot provoca o reacție idiosincritică, manifestată prin efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ debutul acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară și apar de obicei în decurs de câteva ore până la câteva săptămâni de la inițierea medicamentului. Netratat, glaucomul acut cu unghi închis poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul primar este întreruperea administrării medicamentului cât mai rapid posibil. Tratamente medicale sau chirurgicale pot fi luate în considerare în cazul în care presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include un istoric de alergii la sulfonamide sau peniciline.

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 inhibitori ai ECA. Utilizarea concomitentă a combinației de perindopril și indapamidă cu litiu nu este recomandată, dar dacă această utilizare concomitentă se dovedește necesară, trebuie monitorizate atent concentrațiile plasmatice ale litiului (vezi pct. 4.4).

Administrări concomitente care necesită prudență deosebită

- Baclofen: creștere a efectului antihipertensiv. Monitorizarea tensiunii arteriale și, dacă este necesar, ajustarea dozei medicamentului antihipertensiv.
- Antiinflamatoare nesteroidiene (inclusiv acid acetilsalicilic ≥ 3 g pe 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 și 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 disfuncție renală pre-existentă. 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.

Administrări concomitente care necesită prudență

- Antidepresive cu structură asemănătoare imipraminei (triciclice), neuroleptice: creștere a efectului antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv).

Determinate de perindopril

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-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 cresc riscul de angioedem

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

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, cu inhibitorii mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și cu gliptine (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) poate duce la un risc crescut de apariție a angioedemului (vezi pct.4.4).

Medicamente care produc hiperkaliemie

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu PREXAREL 5mg/1,25mg poate apărea hiperkaliemie. Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește riscul de apariție a hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiul, cum ar fi amiloridul. Asocierea dintre aceste medicamente crește riscul de hiperkaliemie. Prin urmare, utilizarea concomitentă a PREXAREL 5 mg/1,25 mg cu medicamentele de mai sus, nu este recomandată. Dacă utilizarea concomitentă este considerată justificată, aceasta trebuie făcută cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei.

Administrări concomitente contraindicate (vezi pct. 4.3):

- Aliskiren: la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală, risc de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a mortalității și morbidității cardiovasculare.
- Tratamente extracorporale: Tratamente extracorporale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane cu flux mare (de exemplu, membrane de poliacrilonitril), precum și afereza cu dextran sulfat a lipoproteinelor cu densitate mică, din cauza riscului crescut de apariție a reacțiilor anafilactoide (vezi pct. 4.3). Dacă astfel de tratamente sunt necesare, trebuie luată în considerare utilizarea altor tipuri de membrane de dializă sau a altor clase de medicamente antihipertensive.

Administrări concomitente nerecomandate

- Aliskiren: La alți pacienți decât cei cu diabet zaharat sau insuficiență renală, risc de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a mortalității și morbidității 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 cardiacă 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), comparativ 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 (de exemplu, triamteren, amilorid), potasiu (săruri): Hiperkaliemie (cu potențial letal), în special corelată cu insuficiență renală (efect aditiv de creștere a kaliemiei). Asocierea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus nu este recomandată (vezi pct 4.4). Cu toate acestea, dacă administrarea concomitentă este indicată, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei. Pentru utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă, vezi „Administrări concomitente care necesită prudență deosebită”.

Administrări concomitente care necesită prudență deosebită

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

- Diuretice care nu economisesc potasiu: Pacienții care urmează tratament cu diuretice, în special cei cu 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 efectele 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 și spironolactonă la 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 II-IV NYHA, cu fracție de ejeecție < 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. Înaintea începerii tratamentului asociat, verificați absența hiperkaliemiei și a insuficienței renale.
Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și creatininemiei o dată pe săptămână în prima lună de tratament, și apoi, lunar.

Administrări concomitente care necesită prudență

- Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare: Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectul hipotensiv al 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 inhibitori ai ECA poate determina creșterea riscului de leucopenie (vezi pct 4.4).
- Medicamente anestezice: inhibitorii ECA pot crește efectul hipotensiv al anumitor anestezice (vezi pct 4.4).
- Simpatomimetice: Simpatomimeticele pot reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.
- Aur: au fost raportate rar reacții de tip nitric (cu simptome incluzând eritem facial tranzitoriu, greață, vărsături și hipotensiune arterială) la pacienții tratați concomitent cu aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) și inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril.

Determinate de indapamidă

Administrări concomitente care necesită prudență deosebită

- Medicamente care determină torsada vârfurilor: din cauza riscului de hipokaliemie, indapamida trebuie administrată cu precauție concomitent cu medicamente care induc torsada vârfurilor, cum sunt, dar fără a se limita la: medicamente antiaritmice clasa Ia (de exemplu chinidină, hidrochinidină, disopiramidă), medicamente antiaritmice clasa III (de exemplu amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, bretiliu, sotalol), unele antipsihotice: fenotiazine (de exemplu clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (de exemplu amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, tiapridă), butirofenone (de exemplu droperidol, haloperidol), alte antipsihotice (de exemplu pimozidă), alte substanțe (de exemplu 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 precum 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 plasmatiche a potasiului, și, dacă este necesar, corectarea acesteia; se recomandă prudență deosebită în cazul tratamentului cu digitalice. Trebuie utilizate laxative de volum.

- Digitalice: hipokaliemia și/sau hipomagneziemia favorizează efectele toxice ale digitalicelor. Se recomandă monitorizarea potasemiei, a magneziemiei, a ECG și, dacă este necesar, ajustarea tratamentului.
- Alopurinol: administrarea concomitentă cu indapamidă poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Administrări concomitente care necesită prudență

- Diuretice care economisesc potasiu (amilorid, spironolactonă, triamteren): Deși asocierile raționale sunt utile la anumiți pacienți, poate apărea totuși hipokaliemie sau hiperkaliemie (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet zaharat). Kaliemia și ECG trebuie monitorizate și, dacă este necesar, se recomandă reevaluarea tratamentului.
- 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 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.
- Ciclosporină, tacrolimus: risc de creștere a concentrației plasmatice a creatininei, fără modificarea concentrației plasmatice a ciclosporinei, chiar în absența depleției hidrosaline.
- Corticosteroizi, tetracosactidă (administrare sistemică): Scădere a efectului antihipertensiv (retenție de apă/sodiu datorată corticosteroizilor).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Din cauza efectelor fiecărei componente a combinației medicamentoase asupra sarcinii și alăptării, PREXAREL 5 mg/1,25 mg nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină. PREXAREL 5 mg/1,25 mg este contraindicat în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină.

PREXAREL 5 mg/1,25 mg nu este recomandat în timpul alăptării. Decizia de întrerupere a alăptării sau de întrerupere a tratamentului cu PREXAREL 5 mg/1,25 mg trebuie luată având în vedere importanța tratamentului pentru mamă.

Sarcina

Cu privire la perindopril

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

Datele epidemiologice privind riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu sunt concludente; totuși, nu poate fi exclusă o ușoară creștere a riscului. Cu excepția cazurilor când 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 perindopril trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, se inițiază o terapie alternativă.

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

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

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

Cu privire la indapamidă

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

PREXAREL 5 mg/1,25 mg nu este recomandat în timpul alăptării.

Cu privire la perindopril

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

Cu privire la indapamidă

Există informații insuficiente cu privire la excreția indapamidei/metaboliților acesteia în laptele uman. Pot 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 este recomandată 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

Nici una dintre cele două substanțe active, administrate în monoterapie sau combinate în PREXAREL 5 mg/1,25 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

a. Rezumatul profilului de siguranță

Administrarea de perindopril inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron și tinde să reducă pierderea de potasiu determinată de indapamidă. Patru procente dintre pacienții tratați cu PREXAREL 5 mg/1,25 mg au prezentat hipokaliemie (concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l).

Cele mai frecvent raportate reacții adverse observate sunt:

- pentru perindopril: amețeli, cefalee, parestezii, disgeuzie, afectare a vederii, vertij, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipație, dispepsie, diaree, greață, vărsături, prurit, erupții cutanate, spasme musculare și astenie.
- pentru indapamidă: hipokaliemie, reacții de hipersensibilitate, în special dermatologice, la pacienți cu predispoziție la reacții alergice și astmatice, și erupții maculopapulare.

b. Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse s-au observat în timpul studiilor clinice și/sau în urma utilizării după punerea pe piață și au fost clasificate din punct de vedere al frecvenței:

Foarte frecvente (>1/10); frecvente (>1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100); rare (>1/10000 și <1/1000); foarte rare (<1/10000); cu frecvență necunoscută (care 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 endocrine	Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	Rare	-
	Eozinofilie	Mai puțin frecvente*	-
Tulburări hematologice și limfatice	Agranulocitoză (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
	Anemie aplastică	-	Foarte rare
	Pancitopenie	Foarte rare	-
	Leucopenie	Foarte rare	Foarte rare
	Neutropenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Anemie hemolitică	Foarte rare	Foarte rare
	Trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate, în special dermatologice, la pacienții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice	-	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*	-
	Hiponatriemie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente
	Hipocloremie	-	Rare
	Hipomagneziemie	-	Rare
	Hipercalcemie	-	Foarte rare
	Hipokaliemie	-	Frecvente
Tulburări psihice	Afectare a dispoziției	Mai puțin frecvente	-
	Depresie	Mai puțin frecvente*	-
	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente	-
	Confuzie	Foarte rare	-
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente	-
	Cefalee	Frecvente	Rare
	Parestezii	Frecvente	Rare
	Disgeuzie	Frecvente	-
	Somnolență	Mai puțin frecvente*	-
	Sincope	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută

	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale marcate la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Posibilitatea apariției encefalopatiei hepatice în caz de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Afectare a vederii	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Miopie (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
	Glaucom acut cu unghi închis	-	Cu frecvență necunoscută
	Efuziune coroidiană	-	Cu frecvență necunoscută
	Vedere încetoșată	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Frecvente	Rare
	Tinitus	Frecvente	-
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente *	-
	Tahicardie	Mai puțin frecvente *	-
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	Foarte rare	Foarte rare
	Infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii arteriale marcate la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Torsada vârfurilor (potențial letală) (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Hiperemie tranzitorie a feței și gâtului	Rare*	-
	Hipotensiune arterială (și efecte aflate în raport cu hipotensiunea arterială) (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	Cu frecvență necunoscută
	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	-
	Eruptii cutanate	Frecvente	-
	Eruptii cutanate maculopapulare	-	Frecvente
	Urticarie (vezi pct 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Angioedem (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Purpură	-	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	-
	Reacții de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută
	Pemfigus	Mai puțin frecvente*	-
	Agravare a psoriazisului	Rare*	-
	Eritem polimorf	Foarte rare	-
	Necroliză epidermică toxică	-	Foarte rare
	Sindrom Stevens-Johnson	-	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Posibilitatea agravării lupusului eritematos sistemic acut diseminat preexistent	-	Cu frecvență necunoscută
	Artralгии	Mai puțin frecvente*	-
	Mialгии	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută
	Slăbiciune musculară	-	Cu frecvență necunoscută
	Rabdomioliză	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Anurie/oligurie	Rare*	-
	Insuficiență renală acută	Rare	-
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente	-
	Dureri toracice	Mai puțin frecvente*	-
	Stare generală de rău	Mai puțin frecvente*	-
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*	-
	Pirexie	Mai puțin frecvente*	-
	Fatigabilitate	-	Rare

Investigații diagnostice	Creștere a uremiei	Mai puțin frecvente*	-
	Creștere a creatininemiei	Mai puțin frecvente*	-
	Creștere a valorilor serice ale bilirubinei	Rare	-
	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Creștere a glicemiei	-	Cu frecvență necunoscută
	Creștere a uricemiei	-	Cu frecvență necunoscută
	Interval QT prelungit pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Căderi	Mai puțin frecvente*	-

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate:

În timpul studiilor de fază II și III care au comparat indapamida 1,5 mg și 2,5 mg, analiza concentrației plasmatice a potasiului a arătat un efect dependent de doză al indapamidei:

- Indapamidă 1,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului <3,2 mmol/l a fost observată la 4% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,23 mmol/l.

- Indapamidă 2,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l a fost observată la 25% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului <3,2 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,41 mmol/l.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

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

Tratament

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

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: perindopril și diuretice, codul ATC: C09BA04

PREXAREL 5 mg/1,25 mg este o combinație de perindopril sare de arginină, 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 datorate acțiunii sinergice aditive ale celor două substanțe active.

Mecanism de acțiune

Cu privire la PREXAREL 5 mg/1,25 mg

PREXAREL 5 mg/1,25 mg produce efectele antihipertensive sinergice aditive ale celor două componente.

Cu privire la perindopril

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

Consecințele sunt:

- reducere a secreției de aldosteron
- creștere a activității reninei plasmatice, 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 reninemiei.

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

Perindoprilul scade travaliul cardiac:

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

Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă au arătat:

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

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

Cu privire la indapamidă

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

Efecte farmacodinamice

Cu privire la PREXAREL 5 mg/1,25 mg

La pacienții hipertensivi, indiferent de vârstă, PREXAREL 5 mg/1,25 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 PREXAREL 5 mg/1,25 mg asupra morbidității și mortalității cardiovasculare.

PICXEL, un studiu multicentric, randomizat, controlat, dublu-orb, a evaluat din punct de vedere ecocardiografic efectele combinației 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) $>120\text{g/m}^2$ la bărbați și $>100\text{g/m}^2$ la femei) au fost incluși prin randomizare fie în grupul de tratament cu perindopril terțbutilamină 2 mg (echivalent cu 2,5 mg perindopril arginină)/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) 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)/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 ($-10,1\text{ g/m}^2$) decât în grupul tratat cu enalapril ($-1,1\text{ g/m}^2$), la toți pacienții randomizați. Diferența între grupuri în ceea ce privește modificarea IMVS a fost de $-8,3$ (Î 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 Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg și Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg.

În ceea ce privește tensiunea arterială, diferența medie estimată între grupurile randomizate a fost de $-5,8\text{ mmHg}$ (Î 95% $(-7.9, -3.7)$, $p<0,0001$) pentru tensiunea arterială sistolică și de $-2,3\text{ mmHg}$ (Î 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 doar a diureticului.

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 arteriolare.

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

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

Mai mult, s-a demonstrat că pe termen scurt, mediu și lung, la pacienții 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.

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, efectuat 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.

Copii și adolescenți:

Nu sunt disponibile date privind utilizarea PREXAREL la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Cu privire la PREXAREL 5 mg/1,25 mg

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

Cu privire la perindopril

Absorbție și biodisponibilitate

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

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

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 pacienții vârstnici și la cei cu insuficiență cardiacă sau renală.

Insuficiență renală:

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

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. Totuși, 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

Absorbție

Indapamida este complet și rapid absorbită din tractul digestiv.

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

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de 79%.

Metabolizare și eliminare

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Farmacocinetica nu este modificată la pacienții cu insuficiență renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

PREXAREL 5 mg/1,25 mg prezintă o toxicitate ușor crescută comparativ cu fiecare substanță activă în parte. Manifestările renale nu par să fie potențate la șobolan. Totuși, combinația produce toxicitate gastro-intestinală la câine, iar efectul toxic matern pare să fie crescut la șobolan (comparativ cu perindoprilul).

Totuși, aceste reacții adverse apar la doze mult mai mari decât cele terapeutice.

Studiile non-clinice efectuate separat cu perindopril și indapamidă nu au arătat potențial genotoxic sau carcinogen. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au arătat embriotoxicitate sau teratogenitate, iar fertilitatea nu a fost afectată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Maltodextrină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Film

Glicerol

Hipromeloză

Macrogol 6000

Stearat de magneziu

Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

14, 20, 28, 30 sau 50 de comprimate într-un flacon alb din polipropilenă, prevăzut cu un compensator din polietilenă cu densitate joasă și un capac din polietilenă cu densitate joasă, opac, de culoare albă, care conține un gel desicant alb.

Mărimi de ambalaj: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 sau 1 x 50 comprimate

2 x 28, 2 x 30 sau 2 x 50 comprimate

3 x 30 comprimate

4 x 30 comprimate

10 x 50 comprimate

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
Ul. Annopol 6B, 03-236 Warszawa, Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4830/2012/01-11

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-Ianuarie 2008
Reînnoirea autorizației – Iulie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024