

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Danurit 4 mg/1,25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Danurit 4 mg/1,25 mg comprimate conțin perindopril terț-butilamină 4 mg și indapamidă 1,25 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 60 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Danurit 4 mg/1,25 mg comprimate sunt rotunde, plate, cu diametrul de 6 mm, de culoare albă, cu margini teșite, gravate pe una dintre fețe cu „C64”, cealaltă față fiind negravată.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Perindopril-indapamidă 4 mg/1,25 mg comprimate

Danurit 4 mg/1,25 mg comprimate este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți, la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat numai prin administrarea perindoprilului.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Un comprimat Danurit pe zi, administrat în doză unică, de preferat dimineața, înainte de masă.

Când este posibil, se recomandă stabilirea treptată a dozei pentru componentele active.

Danurit 4 mg/1,25 mg comprimate trebuie utilizat atunci când tensiunea arterială nu este controlată adecvat cu Danurit 2 mg/0,625 mg comprimate (când este posibil).

Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapia cu perindopril la Danurit comprimate.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (vezi pct. 4.4)

Tratamentul trebuie inițiat după luarea în considerare a răspunsului la tratament al tensiunii arteriale și al funcției renale.

Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)

Tratamentul este contraindicat în caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 30-60 ml/min), se recomandă inițierea tratamentului cu doze adecvate ale medicamentelor administrate individual concomitent.

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

Urmărirea medicală de rutină include monitorizarea frecventă a creatininemiei și a 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 administrării Danurit la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

Danurit nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

Legate de perindopril:

- Hipersensibilitate la perindopril sau la oricare alt inhibitor al ECA;
- Antecedente de angioedem (edem Quincke) asociat 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);
- Administrare concomitentă a Danurit cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²), (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1);
- Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Danurit nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5);
- Tratamente extracorporale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5);
- Stenoză bilaterală semnificativă a arterei renale sau stenoză a arterei unui rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

Legate de indapamidă:

- Hipersensibilitate la indapamidă sau la oricare altă sulfonamidă;
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) ;
- Encefalopatie hepatică;
- Insuficiență hepatică severă;
- Hipokaliemie.

Legate de Danurit:

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

Din cauza experienței terapeutice insuficiente, Danurit nu trebuie utilizat la:

- pacienții care efectuează ședințe de dializă;
- pacienții 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 în doză fixă dintre perindopril și indapamidă nu este, de obicei, recomandată (vezi pct. 4.5).

Legate de perindopril

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui 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 aliskirenelui (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.

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente cu potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu

De obicei, nu este recomandată administrarea perindoprilului concomitent cu diuretice care economisesc potasiul, suplimente cu 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 și pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (de exemplu: dureri de gât, febră), (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Hipertensiune renovasculară

Dacă pacienții cu stenoză bilaterală a arterei renale sau stenoză a arterei unui rinichi unic funcțional sunt tratați cu inhibitori ai ECA există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale și insuficienței renale (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice ar putea fi un factor contribuitor. Pierderea funcției renale poate apare cu modificări minore ale concentrației serice a creatininei chiar și la pacienții cu stenoză a arterei unui rinichi unic funcțional.

Hipersensibilitate/angioedem

Angioedemul la nivelul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui au fost raportate rar la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, incluzând perindopril (vezi pct. 4.8). Aceasta 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 monitorizare 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, cu toate că antihistaminicele s-au dovedit utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. La pacienții cu implicare a limbii, glotei sau laringelui, care poate duce la apariția obstrucției căilor respiratorii, trebuie administrată cu promptitudine, subcutanat, epinefrină soluție 1:1000 (0,3-0,5 ml) și/sau luate măsuri pentru a asigura permeabilitatea căilor respiratorii.

La pacienții 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, nedeterminat de terapia cu inhibitor al ECA, pot prezenta un risc crescut de angioedem, în timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA (vezi punctul 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 angioedem facial, iar concentrațiile plasmatiche ale esterazei C₁ 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 (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de Danurit. Tratamentul cu Danurit 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 alți inhibitori ai NEP (de exemplu racecadotril), gliptine (de exemplu linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) și inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) 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 și gliptinelor 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 administrarea 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 aferezei LDL

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.

Aldosteronism primar În general, pacienții cu hiperaldosteronism nu vor răspunde la medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea acestui produs.

Sarcină

Terapia cu inhibitori ai ECA nu trebuie inițiată 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 punctele 4.3 și 4.6).

Legate de indapamidă

Encefalopatie hepatică

Atunci când funcția hepatică este afectată, diureticele tiazidice și diureticele cu proprietăți farmacologice asemănătoare tiazidelor pot determina, în special în caz de dezechilibru electrolitic, encefalopatie hepatică care poate evolua spre comă 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 punctul 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 (clearance-ul creatininei < 30 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 hidro-electrolitică

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 plasmatice 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

Combinția 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.

Excipienți

Danurit comprimate conține lactoză monohidrat 60 mg. Pacienții 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.

Legate 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. Cu toate acestea, dacă este 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 (dietă strictă 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 plasmatiche de creatinină, arătând o insuficiență renală funcțională.

Uneori, aceasta poate avea un debut acut, cu toate că apare rareori 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.

Ateroscleroză

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 renovasculare este revascularizarea. Cu toate acestea, administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei poate fi benefică la pacienții cu hipertensiune arterială renovasculară, la care urmează să se efectueze intervenția chirurgicală de corectare sau atunci când această intervenție chirurgicală nu este posibilă. Dacă Danurit este prescris la pacienți cu stenoză de arteră renală diagnosticată sau suspectată, tratamentul trebuie inițiat în spital, cu doze mici și cu monitorizare a funcției renale și a potasemiei, anumiți pacienți dezvoltând o insuficiență renală funcțională, reversibilă după întreruperea tratamentului.

Insuficiență cardiacă/ insuficiență cardiacă severă

La pacienții cu insuficiență cardiacă severă (clasa IV) tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, cu o doză inițială redusă. 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 (cu tendință spontană la hiperkaliemie), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală și cu doze inițiale mici

Glicemia trebuie monitorizată strict la pacienții cu diabet zaharat tratați anterior cu medicamente 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 eficace 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 aparținând rasei negre.

Intervenție chirurgicală/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 de valvă aortică sau mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu obstrucție la nivelul tractului de ejeție 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 punctul 4.8).

Hiperkaliemie

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 funcție renală deteriorată, vârstnici (> 70 ani), diabet zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică și/sau la pacienți care utilizează suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid) sau tratați cu alte medicamente asociate cu creșterea potasemiei (de exemplu, heparină, trimetoprim sau cotrimoxazol, cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocante ale receptorilor de angiotensină, alți inhibitori ECA, acid acetilsalicilic >3 g/zi, inhibitori ai COX-2 și AINS neselective, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus) poate apărea hiperkaliemie. Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori letale. Diureticele care economisesc potasiu și blocantele receptorilor de angiotensină trebuie utilizate cu precauție la pacienții la care se administrează inhibitori ai ECA, iar potasemia și funcția renală trebuie monitorizate (vezi punctul 4.5).

Legate de indapamidă

Echilibrul hidroelectrolitic

Natriemie

Echilibrul hidroelectrolitic și natriemia trebuie determinate înaintea inițierii tratamentului și apoi la intervale regulate. Scăderea concentrației plasmatice de sodiu poate fi asimptomatică inițial 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 hiponatremie, uneori cu consecințe foarte grave.

Hiponatremia cu hipovolemie poate fi responsabilă de deshidratare și hipotensiune arterială ortostatică. Pierderea concomitentă a ionilor de clor poate determina alcaloză metabolică compensatorie secundară: incidența și gradul acestui efect sunt reduse.

Kaliemie

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

Hipokaliemia poate provoca tulburări musculare. Au fost raportate cazuri de rhabdmioliză, în principal în contextul unei hipokaliemii severe. Riscul apariției valorilor mici 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. Hipokaliemia identificată în asociere cu hipomagneziemie poate fi refractară la tratament, cu excepția cazului în care concentrația plasmatică de magneziu este corectată.

Magneziemie

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

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 modificată (valorile creatininemiei mai mici de aproximativ 25 mg/l, adică 220 micromol/l pentru un adult).

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

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

unde: vârsta este exprimată în ani

greutatea este exprimată în kg

valoarea concentrației plasmatică a creatininei este exprimată în micromol/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. Aceasta poate să determine 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, 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

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincrazică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ apariția bruscă a scăderii acuității vizuale sau a durerii oculare și apar, de obicei, în decurs de câteva ore până la câteva săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate cauza pierdere permanentă a vederii. Principalul tratament constă în întreruperea administrării indapamidei cât mai curând posibil. Dacă tensiunea intraoculară rămâne incontrollabilă este posibil să fie necesară luarea în considerare a unor tratamente prompte medicale sau chirurgicale. Factorii de risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la sulfonamide sau peniciline.

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 plasmatice a litiului și ale toxicității acestuia. Nu se recomandă utilizarea combinației în doză fixă de perindopril cu indapamidă concomitent cu litiu, dar dacă administrarea concomitentă se dovedește necesară, trebuie monitorizate cu atenție concentrațiile plasmatice ale litiului (vezi punctul 4.4).

Asocieri care necesită prudență deosebită

- Baclofen: creștere a efectului de scădere a tensiunii arteriale. Monitorizați tensiunea arterială și, dacă este necesar, ajustați doza medicamentului antihipertensiv.
- Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), (inclusiv acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi): atunci când inhibitorii ECA sunt administrați simultan cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (de exemplu acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori COX-2 și AINS neselectivi) poate apare reducerea efectului antihipertensiv. Administrarea concomitentă de inhibitori ECA și AINS poate determina un risc crescut de deteriorare ulterioară a funcției renale, inclusiv de insuficiență renală acută posibilă, și o creștere a potasemiei, în special la pacienții cu funcția renală compromisă. Combinația în doză fixă trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. După inițierea terapiei asociate și, în continuare, periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

Asocieri care necesită oarecare prudență

- Antidepresive similare imipraminei (tricyclice), 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

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4). Sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat decât după 36 de ore de la administrarea ultimei doze de perindopril terapie. Terapia cu perindopril nu trebuie începută până la 36 de ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, inhibitori mTOR (d.e. sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (d.e. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) poate duce la un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Medicamente care induc hiperkaliemia

Anumite medicamente sau clase terapeutice pot crește incidența apariției hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu (d.e. spironolactonă, triamteren sau amilorid), inhibitori ai ECA, blocanți ai receptorilor de angiotensină II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim. Asocierea dintre aceste medicamente crește riscul de hiperkaliemie. Prin urmare, nu se recomandă asocierea Vidotin Komb 8 mg/2,5 mg comprimat cu medicamentele menționate mai sus. În cazul în care este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric.

Administrare concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3)

- Aliskiren: la pacienții cu diabet zaharat sau cu afectare renală cresc riscul de hiperkaliemie, de agravare a funcției renale, precum și morbiditate și mortalitatea cardiovasculară.
- Tratamente extracorporale: tratamentele extracorporale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane cu flux crescut (de exemplu membrane din poliacrilonitril) și afereza lipoproteinelor cu densitate joasă cu dextran sulfat, din cauza riscului crescut de reacții anafilactoide severe (vezi pct. 4.3). Dacă este necesar un astfel de tratament, trebuie luată în considerare utilizarea unui tip diferit de membrană de dializă sau a unei clase diferite de medicamente antihipertensive.
- Sacubitril/valsartan: administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece inhibarea concomitentă a neprilisinei și a ECA poate crește riscul de angioedem. Sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de perindopril. Perindoprilul nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Asocieri nerecomandate

- Aliskiren: la alți pacienți, în afara celor cu diabet zaharat sau cu afectare renală, cresc riscul de hiperkaliemie, de agravare a funcției renale, precum și morbiditate și mortalitatea cardiovasculară (vezi pct. 4.4).
- Tratamentul concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor angiotensinei: au fost raportări în literatură că, la pacienții cu boală aterosclerotică stabilită, insuficiență cardiacă sau cu diabet zaharat cu leziune de organe, tratamentul concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor angiotensinei este asociat cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopei, hiperkaliemiei, și agravare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea în monoterapie a unui medicament care acționează pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu prin asocierea unui inhibitor al ECA cu un blocant al receptorilor angiotensinei II) trebuie limitată la cazuri individuale, cu monitorizarea atentă a funcției renale, a concentrațiilor de potasiu și a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).
- Estramustină: risc de creștere a reacțiilor adverse, cum este edemul angioneurotic (angioedemul).
- Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol): pacienții tratați concomitent cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă combinarea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus. Dacă utilizarea concomitentă este indicată din cauza hipokaliemiei diagnosticate, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a concentrației plasmatică a potasiului și a ECG.
- Diuretice care economisesc potasiul (de exemplu: triamteren, amilorid), potasiu (săruri): hiperkaliemie (cu potențial letal), în special în legătură cu insuficiența renală (efecte hiperkaliemice aditive). Nu se recomandă asocierea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus (vezi pct. 4.4). Dacă, cu toate acestea, utilizarea concomitentă este indicată, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a concentrației plasmatică a potasiului. Referitor la utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă, vezi secțiunea Asocieri care necesită prudență deosebită.

Asocieri care necesită prudență deosebită

- Medicamente antidiabetice (insulină, sulfonamide hipoglicemizante): studiile epidemiologice au sugerat faptul că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu medicamente antidiabetice (insuline, medicamente hipoglicemizante orale) poate cauza un efect crescut de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Se pare că probabilitatea ca acest fenomen să apară este mai mare în primele săptămâni de tratament combinat și la pacienții cu insuficiență renală.
- Diuretice care nu economisesc potasiul: pacienții care utilizează diuretice, și în special cei care au depleție volemică și/sau de sare, pot prezenta reducere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea tratamentului cu inhibitor ECA. Posibilitatea efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea administrării diureticului, prin creșterea volemiei sau a aportului de sare înaintea inițierii tratamentului cu doze mici de perindopril, crescute progresiv.

În cazul hipertensiunii arteriale, când este posibil ca administrarea anterioară a tratamentului diuretic să fi cauzat depleția de sare/ volemică, fie trebuie întreruptă administrarea diureticului înaintea inițierii inhibitorului ECA, caz în care poate fi reintrodus ulterior un diuretic care nu economisește potasiul, fie inhibitorul ECA trebuie inițiat cu doză mică, crescută progresiv.

În insuficiența cardiacă congestivă tratată cu diuretic, inhibitorul ECA trebuie inițiat cu doză foarte mică, posibil după reducerea dozei diureticului asociat care nu economisește potasiul.

În toate cazurile trebuie monitorizată funcția renală (concentrațiile creatininei) în primele săptămâni ale tratamentului cu inhibitor ECA.

- Diuretice care economisesc potasiul (epleronă, spironolactonă): cu epleronă sau spironolactonă în doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi și cu doze reduse de inhibitor ECA:

În tratamentul insuficienței cardiace clasa II-IV (NYHA) cu o fracție a ejeției <40%, și cu tratament anterior cu inhibitor ECA și diuretice de ansă, risc de hiperkaliemie, cu potențial letal, mai ales în cazul în care nu se consultă recomandările de prescriere privind această combinație.

Înaintea inițierii combinației verificați absența hiperkaliemiei și a insuficienței renale.

Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și creatininemiei în prima lună de tratament, la început săptămânal și ulterior o dată pe lună.

Asocieri care necesită oarecare prudență

- Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare: utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale perindoprilului. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate reduce și mai mult valorile tensionale.
- Alopurinol, citostatice sau medicamente imunosupresoare, corticosteroizi 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 medicamente anestezice (vezi pct. 4.4).
- Simpatomimetice: simpatomimeticele pot reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.
- Aur: reacțiile de tip nitric (cu simptome incluzând eritem facial tranzitoriu, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții la care se administrează injectabil aur (aurotiomalat de sodiu) care utilizează concomitent inhibitori ai ECA, incluzând perindopril.

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 asociată cu medicamente care induc torsada vârfurilor, cum ar fi, dar fără a se limita la:
 - medicamentele antiaritmice din clasa IA (d.e. chinidină, hidrochinidină, disopiramidă);
 - medicamentele antiaritmice din clasa III (d.e. amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, bretiliu, sotalol);
 - unele neuroleptice, fenotiazin (d.e. clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină); benzamide (d.e. amisulpridă, sulpiridă, sultapridă, tiapridă), butirufenone (d.e. droperidol, haloperidol), alte antipsihotice (d.e. pimozidă);

- alte substanțe (d.e. bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină administrată intravenos, halofantrină, mizolastină, moxifloxacină, pentamidină, sparfloxacină, vincamină administrată intravenos, metadonă, astemizol, terfenadină).
- Se recomandă prevenirea valorilor mici de potasiu și corectarea acestora, dacă este necesar, precum și monitorizarea intervalului QT.
- Medicamente cu efect de scădere a concentrației plasmatică a potasiului: amfotericină B (administrare intravenoasă), glucocorticoizi și mineralocorticoizi (administrare sistemică), tetracosactidă, laxative stimulante: risc crescut de hipokaliemie (efect aditiv). Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatică a potasiului și corectarea acesteia, dacă este necesar; prudență deosebită în cazul tratamentului cu glicozide cardiace. Trebuie utilizate laxative non-stimulante.
- Preparate digitale: Hipokaliemia și/sau hipomagneziemia favorizează efectele toxice ale digitalicelor. Se recomandă monitorizarea potasemiei, a magneziemiei, a ECG și, dacă este necesar, ajustarea tratamentului.
- Alopurinol: tratamentul concomitent cu indapamidă poate cauza creșterea incidenței de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Asocieri care necesită oarecare prudență

- Diuretice care economisesc potasiu (amilorid, spironolactonă, triamteren): chiar dacă 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, tratamentul trebuie reevaluat.
- Metformin: acidoză lactică indusă de metformin, determinată de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de utilizarea diureticelor, în special a diureticelor de ansă. A nu se utiliza metformin atunci când concentrația plasmatică a creatininei depășește 15 mg/l (135 micromol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 micromol/l) la femei.
- Substanțe de contrast iodate: în caz de deshidratare determinată de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special când se utilizează doze mari de substanțe de contrast iodate. Rehidratarea trebuie efectuată 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 plasmatică a creatininei, fără modificarea concentrației plasmatică 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 în doză fixă asupra sarcinii și alăptării, Danurit nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină. Utilizarea Danurit este contraindicată în timpul trimestrelor doi și trei de sarcină.

Utilizarea Danurit nu este recomandat în timpul alăptării. Decizia de întrerupere a alăptării sau de întrerupere a tratamentului cu Danurit trebuie luată ținând cont de importanța acestui tratament pentru mamă.

Sarcina

Legate de perindopril

Utilizarea de inhibitori ECA nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea de inhibitori ECA este contraindicată în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru 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 (reducere a funcției renale, oligohidramnios, întârziere a osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie), (vezi punctul 5.3).

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

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

Legate de indapamidă

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

Studiile efectuate la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte privind toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

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

Alăptarea

Danurit nu este recomandat în timpul alăptării.

Legate de perindopril

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea perindoprilului și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau prematur.

Legate 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 suprimarea lactației.

Indapamida nu este recomandat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Comune pentru perindopril și indapamidă

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 combinația în doză fixă perindopril-indapamidă

Niciuna dintre cele două substanțe active 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

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse observate sunt:

- La perindopril: amețeli, cefalee, parestezii, disgeuzie, tulburări vizuale, vertij, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipație, dispepsie, diaree, greață, vărsături, prurit, erupții cutanate tranzitorii, crampe musculare și astenie.
- La indapamidă: hipokaliemia, reacții de hipersensibilitate, în special dermatologice, la pacienți cu predispoziție la reacții alergice și astmatice, și erupții maculo-papulare.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul studiilor clinice și/sau după punerea pe piață și au fost clasificate după frecvență, astfel:

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

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
Trombocitopenie (vezi 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 endocrine	Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	Rare	-
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie (vezi punctul 4.4)	-	Frecvente
	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*	-
	Hiperkaliemie, reversibilă după 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
Tulburări psihice	Tulburări ale dispoziției	Mai puțin frecvente	-
	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente	-
	Depresie	Mai puțin frecvente	-
	Confuzie	Foarte rare	-
	Amețeli	Frecvente	-

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe Tulburări ale sistemului nervos	Reacții adverse	Frecvență	
		Perindopril	Indapamidă
Tulburări ale sistemului nervos	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 excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	În caz de insuficiență hepatică există posibilitatea instalării encefalopatiei hepatice (vezi pct. 4.3 și 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Tulburări de vedere	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Miopie (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
	Glaucom acut cu unghi închis	-	Cu frecvență necunoscută
	Vedere încețoșată	-	Cu frecvență necunoscută
	Efuziune coroidiană	-	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, fibrilație atrială)	Foarte rare	Foarte rare
	Infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	<i>Torsada vârfulor</i> (potențial letal) (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
	Hipotensiune arterială (și reacții datorate hipotensiunii arteriale) (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Foarte rare
Tulburări vasculare	Vasculită	Mai puțin frecvente*	-
	Hiperemie tranzitorie a feței și gâtului	Rare	-
	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	-

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Perindopril	Indapamidă
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale	Frecvente	-
	Constipație	Frecvente	Rare
	Diaree	Frecvente	-
	Dispepsie	Frecvente	-
	Greută	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	-
	Erupții cutanate tranzitorii	Frecvente	-
	Erupții cutanate maculo-papulare	-	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 musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Crampe musculare	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Posibilitatea agravării lupusului eritematos 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
	Astenie	Frecvente	-

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții adverse	Frecvență	
		Perindopril	Indapamidă
	Dureri toracice	Mai puțin frecvente*	-
	Stare general 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 bilirubinei serice	Rare	-
	Creștere a enzimelor hepatice	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Scădere a hemoglobinei și scădere a 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 potasiului plasmatic a arătat un efect dependent de doză al indapamidei:

- Indapamida 1,5 mg: Potasiul plasmatic <3,4 mmol/L a fost observat la 10 % dintre pacienți și < 3,2 mmol/L la 4 % dintre pacienți după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a potasiului plasmatic a fost de 0,23 mmol/Ll.

- Indapamidă 2,5 mg: Potasiul plasmatic < 3,4 mmol/L a fost observat la 25 % dintre pacienți și < 3,2 mmol/L la 10 % dintre pacienți după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a potasiului plasmatic 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

Agencia 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 progresa spre anurie (din cauza hipovolemiei). Poate să apară dezechilibru hidroelectrolitic (hiponatriemie, hipokaliemie).

Abordare terapeutică

Primele măsuri terapeutice constă 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 pot fi utilizate oricare alte metode de expansiune volemică.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente active pe sistemul renină-angiotensină, inhibitori ai ECA și diuretice, perindopril și diuretice, codul ATC: C09BA04.

Danurit este o combinație în doză fixă de perindopril terț-butilamină, un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei și indapamidă, un diuretic clorosulfamidic. Proprietățile sale farmacologice derivă din cele ale fiecărei componente luată separat, alături de cele datorate acțiunii sinergice aditive a celor două substanțe active atunci când sunt combinate.

Mecanism de acțiune

Cu privire la Danurit

Danurit produce o sinergie aditivă a efectelor antihipertensive a celor două substanțe active.

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 degradarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptide inactive.

Consecințele sunt:

- Reducere a secreției de aldosteron,
- Creștere a activității reninei plasmatică, deoarece aldosteronul nu mai exercită feed-back negativ,
- Scădere a rezistenței periferice totale, cu acțiune preferențială asupra 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 reniniei.

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): scădere a presarcinii,
- prin scădere a rezistenței periferice totale: scădere a postsarcinii.

Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă au arătat:

- scădere a presiunilor de umplere la nivelul ventriculului stâng și ventriculului drept,
- scădere a rezistenței periferice totale,
- creștere a debitului cardiac și o îmbunătățire a indexului cardiac,
- 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 diureza și având un efect antihipertensiv.

Efecte farmacodinamice

Cu privire la Danurit

La pacienții hipertensivi, indiferent de vârstă, combinația în doză fixă perindopril și indapamidă exercită un efect antihipertensiv dependent de doză, atât asupra tensiunii arteriale sistolice, cât și diastolice, în ortostatism sau clinostatism.

Efectul antihipertensiv durează 24 ore. Controlul reducerii tensiunii arteriale se obține în mai puțin de o lună și fără tahifilaxie; întreruperea tratamentului nu determină efect de rebound. În studiile clinice, administrarea concomitentă de perindopril și indapamidă a produs efect antihipertensiv cu caracter sinergic, în relație cu fiecare substanță administrată în monoterapie.

PICXEL, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, a evaluat prin ecocardiografie efectul combinației în doză fixă 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 g/m² la bărbați și > 100 g/m² la femei) au fost randomizați fie în grupul de tratament cu perindopril terț-butilamină 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, 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 10 mg perindopril arginină) 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 2,5 mg perindopril arginină)/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 g/m²), comparativ cu grupul de tratament cu enalapril (-1,1 g/m²), 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 dozele mai mari de perindopril/indapamidă, comparativ cu dozele de perindopril/indapamidă 2,5 mg/0,625 mg și perindopril/indapamidă 5 mg/1,25 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.

Cu privire la 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.

Întreruperea 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.

Cu privire la 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 provenite 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 există date disponibile privind administrarea asocierii perindopril și indapamidă la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Cu privire la Danurit

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

Cu privire la perindopril

Absorbție și biodisponibilitate

Perindoprilul se absoarbe rapid după administrare orală și atinge concentrația plasmatică maximă în decurs de 1 oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este egal cu 1 oră. Deoarece ingestia de alimente scade conversia în perindoprilat, prin urmare și biodisponibilitatea, perindopril terț-butilamina trebuie administrată oral, în doză unică zilnică, 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. 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 de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fracțiunii libere este de aproximativ 17 ore, atingând starea de echilibru în decurs de 4 zile. Eliminarea perindoprilatului este redusă la vârstnici, precum și la pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală.

Linearitate/non-linearitate

S-a demonstrat o relație liniară între doza de perindopril și expunerea sa 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 afectării (clearance-ul creatininei).

Dializă

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

Ciroză hepatică

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 punctele 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 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 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

Combinția în doză fixă de perindopril și indapamidă prezintă o toxicitate ușor crescută față de fiecare substanță activă în parte. La șobolan, manifestările renale nu par să fie potențate. Cu toate acestea, combinația în doză fixă determină toxicitate gastro-intestinală la câine, iar la șobolan, efectele toxice asupra mamei par să fie crescute (comparativ cu perindoprilul).

Cu toate acestea, aceste reacții adverse apar la doze corespunzătoare unor limite superioare de siguranță foarte mari comparativ cu dozele terapeutice utilizate.

Studiile preclinice efectuate separat pentru perindopril și indapamidă nu demonstrează existența unui 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

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Dioxid de siliciu coloidal hidrofobic

Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt ambalate în cutii cu blistere din PA-Al-PVC/Al însoțite de prospect.
Mărimea ambalajului: 30, 50, 90, 100 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105
540306 Târgu-Mureș, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7395/2015/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024