

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Приндал 4 mg / 1,25 mg / 5 mg таблетки

Приндал 8 mg / 2,5 mg / 5 mg таблетки

Prindal 4 mg / 1.25 mg / 5 mg tablets

Prindal 8 mg / 2.5 mg / 5 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20180099/100
Разрешение №	67898-900 19-02-2025
BG/MA/MP	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Приндал 4 mg / 1,25 mg / 5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 4 mg периндоприл ербумин (*perindopril erbumine*) еквивалентни на 3,338 mg периндоприл, 1,25 mg индапамид (*indapamide*) и 5 mg амлодипин (*amlodipine*) като амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*).

Приндал 8 mg / 2,5 mg / 5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 8 mg периндоприл ербумин (*perindopril erbumine*) еквивалентни на 6,676 mg периндоприл, 2,5 mg индапамид (*indapamide*) и 5 mg амлодипин (*amlodipine*) като амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

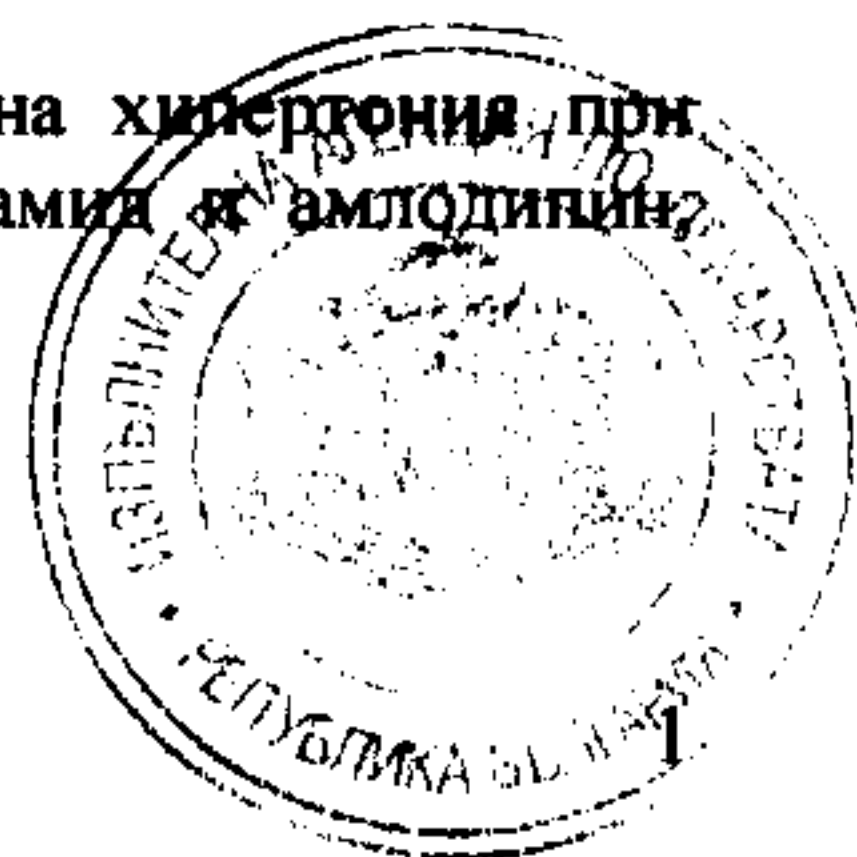
Приндал 4 mg / 1,25 mg / 5 mg таблетки: Тъмно розови, мраморни, кръгли таблетки с диаметър 7 mm с релефно означение „4 1.25 5“ от едната страна.

Приндал 8 mg / 2,5 mg / 5 mg таблетки: Розови, мраморни, кръгли таблетки с диаметър 9,4 mm с релефно означение „8 2.5 5“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Приндал е показан като заместителна терапия за лечение на есенциална хипертония при възрастни пациенти, които вече са контролирани с периндоприл/индапамид и амлодипин, приемани в същата дозировка.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Пациентите трябва да използват количеството активно вещество, съответстващо на предишното им лечение.

Обичайната доза Приндал е 1 таблетка дневно като единична доза.

Старческа възраст (вж. точка 4.4)

Елиминирането на периндоприлат намалява при хора в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Лечението трябва да се започне след като се вземе предвид отговора на кръвното налягане и бъбречната функция.

Бъбречно увреждане (вж. точка 4.4)

Свързани с перидропил/индапамид

При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min), лечение е противопоказно.

При пациенти със средно тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 60 ml/min), Приндал 8 mg/2,5 mg/5 mg и Приндал 8 mg/2,5 mg/10 mg са противопоказни (вж. точка 4.3).

При пациенти с креатининов клирънс по-висок или равен на 60 ml/min не е необходима промяна на дозата. Обичайното медицинско проследяване включва чест контрол на креатинина и калия.

Свързани с амлодипин

Промените в плазмените концентрации на амлодипин не съответстват на степента на бъбречно увреждане, затова се препоръчва обичайната доза. Амлодипин не се отстранява чрез диализа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2)

При тежко чернодробно увреждане лечението е противопоказано.

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане Приндал трябва да се прилага внимателно, тъй като препоръки за дозировката на амлодипин при тези пациенти не се установени.

Педиатрична популация

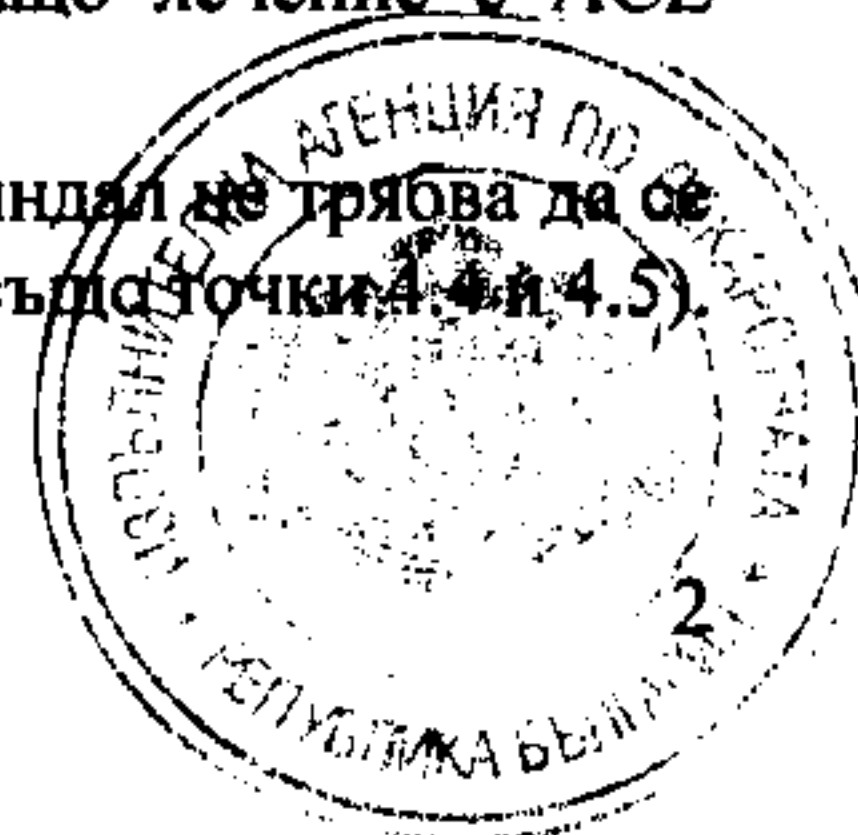
Безопасността и ефикасността на Приндал при деца и юноши не са установени. Приндал не трябва да се използва при деца и юноши.

Начин на приложение

За предпочитане е таблетката да се приемат сутрин и преди хранене.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други сулфонамиди, към дихидропиридинови производни, към друг АСЕ инхибитор или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за ангиоедем (едем на Квинке), свързан с предшестващо лечение с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.4).
- Едновременна употреба при лечение със сакубитрил/валсартан. Приндал не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем.



- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Пациенти с екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5).
- Пациенти с билатерална бъбречна артериална стеноза или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$).
- Умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 60 ml/min) за дозите на Приндал, съдържащи $8 \text{ mg}/2,5 \text{ mg}$ периндоприл/индапамид.
- Чернодробна енцефалопатия.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Хипокалиемия.
- Комбинация с неантиаритмични агенти, причиняващи torsades de pointes (вж. точка 4.5)
- Пациенти на диализа.
- Пациенти с нелекувана декомпенсирана сърдечна недостатъчност.
- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).
- Обструкция на изхода на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички предупреждения, свързани с всяко отделно активно вещество, които са изброени по-долу, важат също и за фиксираната комбинация Приндал.

Предупреждения

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (RAAS)

Има данни, че едновременната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и влошава бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това, не се препоръчва двойно блокиране на RAAS чрез комбинирана употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако терапията с двойно блокиране се счита за абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

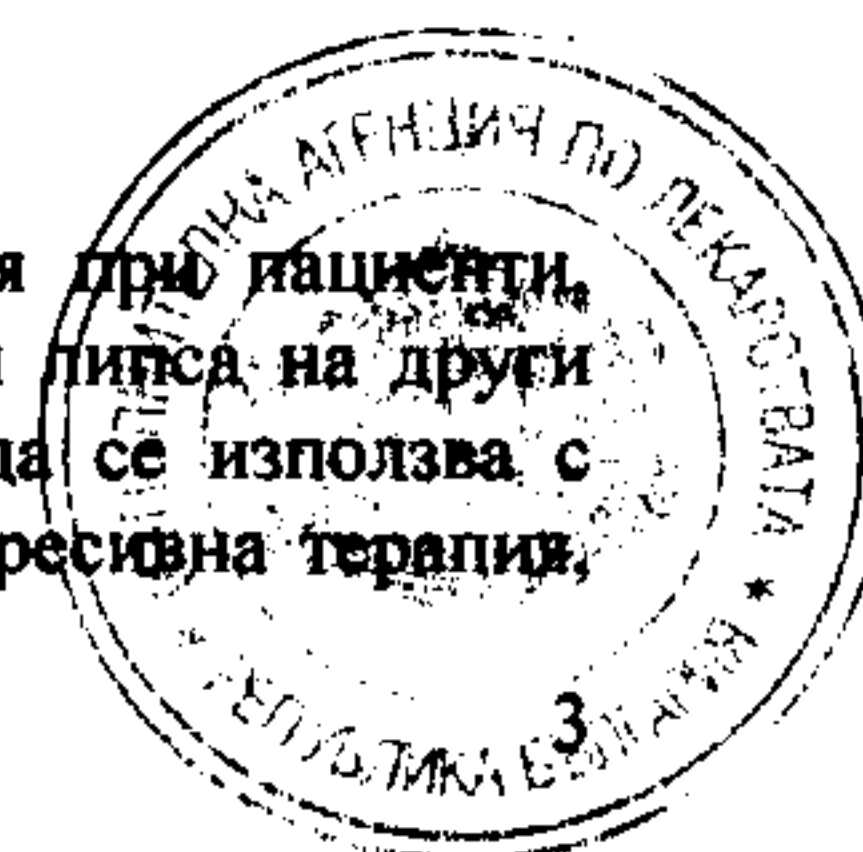
ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Литий

Комбинацията на литий и комбинацията на периндоприл и индапамид обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия

Има съобщения за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, приемащи ACE инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и липса на други усложняващи фактори, неутропения настъпва рядко. Периндоприл трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с колагенно съдово заболяване, имуносупресивна терапия,



лечение с алопуринол или прокаинамид, или с комбинация с усложняващи фактори, особено ако има предшестващо нарушение на бъбречната функция. При някои от тези пациенти възникват сериозни инфекции, които в отделни случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. Ако периндоприл се използва при тези пациенти, се препоръчва периодично изследване на броя на левкоцитите и пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всеки признак на инфекция (напр. възпалено гърло, повишена температура) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Реноваскуларна хипертония

Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек при лечение с АСЕ-инхибитори (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да бъде допринасящ фактор. Загуба на бъбречна функция може да настъпи дори при леки промени в серумния креатинин дори при пациенти с унилатерална бъбречна артериална стеноза.

Свърхчувствителност/ангиоедем

Има редки съобщения за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Това може да настъпи по всяко време на лечението. В тези случаи, приема на периндоприл трябва да се прекрати незабавно и пациентът да остане под наблюдение до пълно отзвучаване на симптомите. В тези случаи, когато подуването обхваща лицето и устните, състоянието обикновено преминава без лечение, въпреки че антихистамините са от полза за облекчаване на симптомите.

Ангиоедемът, свързан с оток на ларинкса може да е фатален. При обхващане на езика, глотиса или ларинкса, което може да доведе до обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се приложи спешно лечение, което може да включва подкожно приложение на разтвор на епинефрин 1:1 000 (от 0,3 ml до 0,5 ml) и/или осигуряване на проходимост на дихателните пътища на пациента.

АСЕ инхибиторите причиняват по-често ангиоедем при пациенти от черната раса, отколкото при пациенти от друга раса

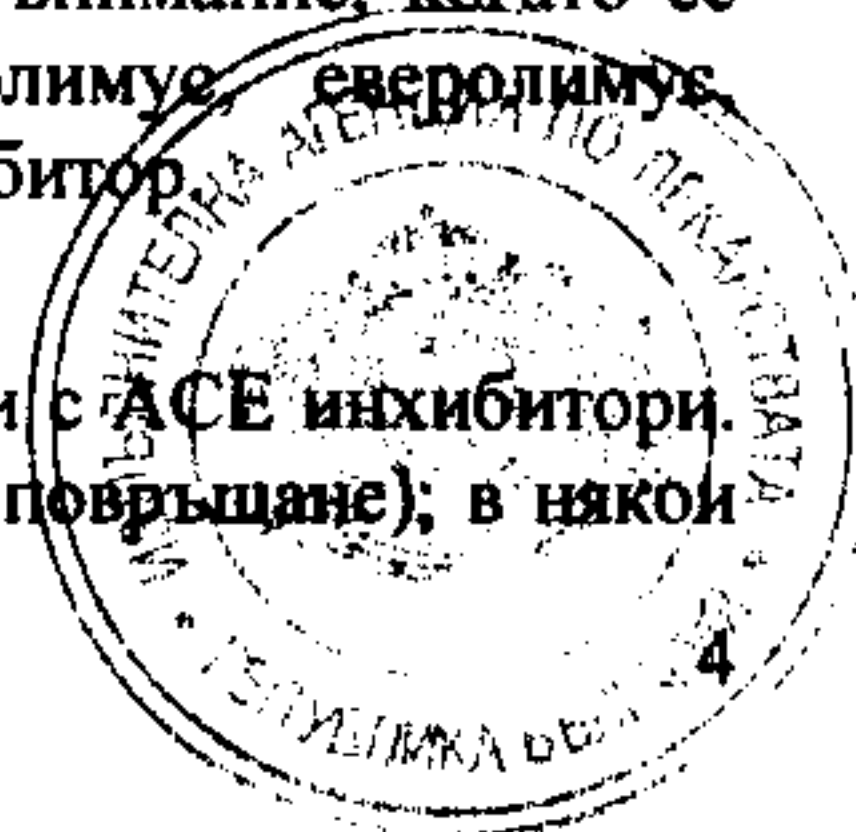
Пациенти с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с терапия с АСЕ инхибитор, може да имат повишен риск от ангиоедем и при прием на АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3).

Рискът за ангиоедем се повишава при едновременната употреба на други лекарства, които могат да причинят ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза периндоприл. . Ако лечение със сакубитрил/валсартан се спре, лечението с периндоприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (например оток на дихателните пътища или езика, със или без респираторно нарушение) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

Има редки съобщения за интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. При тези пациенти се наблюдава коремна болка (със или без гадене или повръщане); в някои



случаи не е имало предшестващ ангиоедем на лицето и нивата на C-I естеразата са нормални. Ангиоедемът се диагностицира чрез абдоминална КТ или ултразвуково изследване, или по време на операция и симптомите отзвучават след спиране на ACE инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включи в диференциалната диагноза на пациенти на лечение с ACE инхибитори, които имат коремна болка.

Анафилактични реакции при десензибилизация

Има отделни съобщения за пациенти, получаващи продължителни, животозастрашаващи анафилактични реакции, докато приемат ACE инхибитори по време на десензибилизиращо лечение с отрова от Ципокрили насекоми (пчели, оси). ACE инхибитори трябва да се използват с повишено внимание при алергични алергии, лекувани с десенсибилизация и да се избягват при провеждащите имунотерапия с отрова. Тези реакции, обаче, биха могли да се избегнат, чрез временно спиране на ACE инхибитора за най-малко 24 часа преди лечението при пациенти, нуждаещи се едновременно от ACE инхибитори и десенсибилизация.

Анафилактични реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL)

Рядко при пациенти, които получават ACE инхибитори по време на аферезата на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат, възникват животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции се избягват чрез временно прекратяване на лечението с ACE инхибитор преди всяка афереза.

Пациенти на хемодиализа

Има съобщения за анафилактични реакции при пациенти на диализа с високопропускливи мембрани (напр. AN 69®), лекувани едновременно с ACE инхибитор. При тези пациенти трябва да се обмисли използване на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивно лекарство.

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от терапия с антихипертензивни лекарствени продукти, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това употребата на Приндал не се препоръчва

Бременност

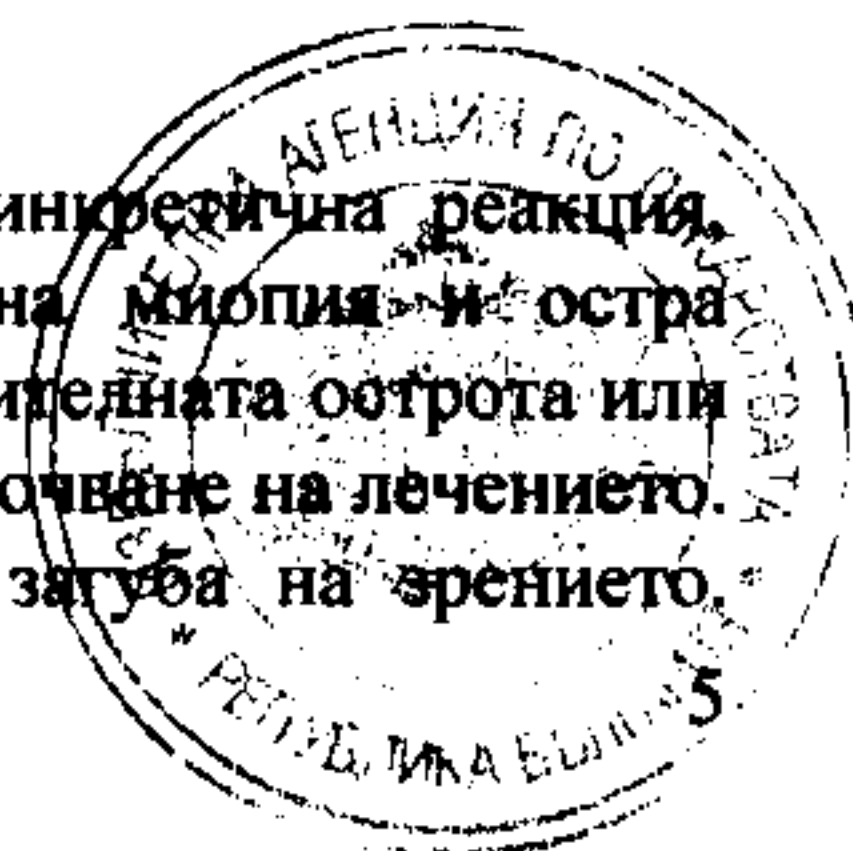
Лечение с ACE инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ACE инхибитори. Когато се установи бременност, лечението с ACE инхибитори трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Чернодробна енцефалопатия

При нарушена чернодробната функция, тиазидните диуретици и тиазидо-подобни диуретици могат да причинят, особено в случай на електролитен дисбаланс, чернодробна енцефалопатия, която може да прогресира до чернодробна кома. В такива случаи приложението на диуретиците трябва да се прекрати незабавно.

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамид или сулфонамидни деривати могат да предизвикат идиосинкретична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаление на зрителната острота или болка в очите и обикайно възникват в рамките на часове до седмици от започване на лечението. Нелекувана остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението.



Първоначалната мярка е преустановяване приема на лекарството възможно най-бързо. Ако вътреочното налягане остане извън контрол, може да е необходимо да се обмисли подходящо лекарствено или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

Фотосензитивност

Съобщени са случаи на повишена чувствителност към светлина при употреба на тиазидо-подобни диуретици (вж. точка 4.8). Ако, по време на лечението, възникне реакция на повишена чувствителност към светлина, се препоръчва лечението да бъде преустановено. Ако повторното приемане на диуретика се счете за необходимо, се препоръчва изложените части на тялото да се защитят от слънце или от изкуствена UVA.

Спортисти

Трябва да се обърне внимание на спортистите, че този лекарствен продукт съдържа лекарственото вещество индапамид, което може да даде положителна реакция в допинг тестове.

Предпазни мерки при употреба

Бъбречна функция

- При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min), лечението с комбинацията периндоприл/индапамид е противопоказано.
- При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <60 ml/min) лечението е противопоказано с Приндал, дози съдържащи 8 mg / 2,5 mg комбинация от преиндоприл/индапамид (т.е. Приндал 8 mg/2,5 mg/5 mg и 8 mg/2,5 mg/10 mg).
- При някои пациенти с хипертония и без предшестващи прояви на бъбречни увреждания, при които кръвните бъбречни проби показват функционална бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се прекъсне и по възможност да се поднови с по-ниска доза или само с един от препаратите.
- При такива пациенти обичайното медицинско наблюдение трябва да включва често контролиране на калий и креатинин две седмици след началото на лечението и след това по време на терапевтично стабилния период през два месеца. За бъбречна недостатъчност се съобщава главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или при латентна бъбречна недостатъчност включително стеноза на реналните артерии.
- Лекарството обикновено не се препоръчва при билатерална стеноза на бъбречните артерии или при единствен функциониращ бъбрек.
- Тиазидните диуретици и тиазид-сродните диуретици са ефективни само, когато бъбречната функция е нормална или минимално увредена (плазмен креатинин под 25 mg/l, т.е. 220 μ mol/l при възрастни).
- При пациенти в старческа възраст нивата на креатинин трябва да бъдат оценявани в зависимост от възрастта, теглото и пола, съгласно формулата на Кокрофт:

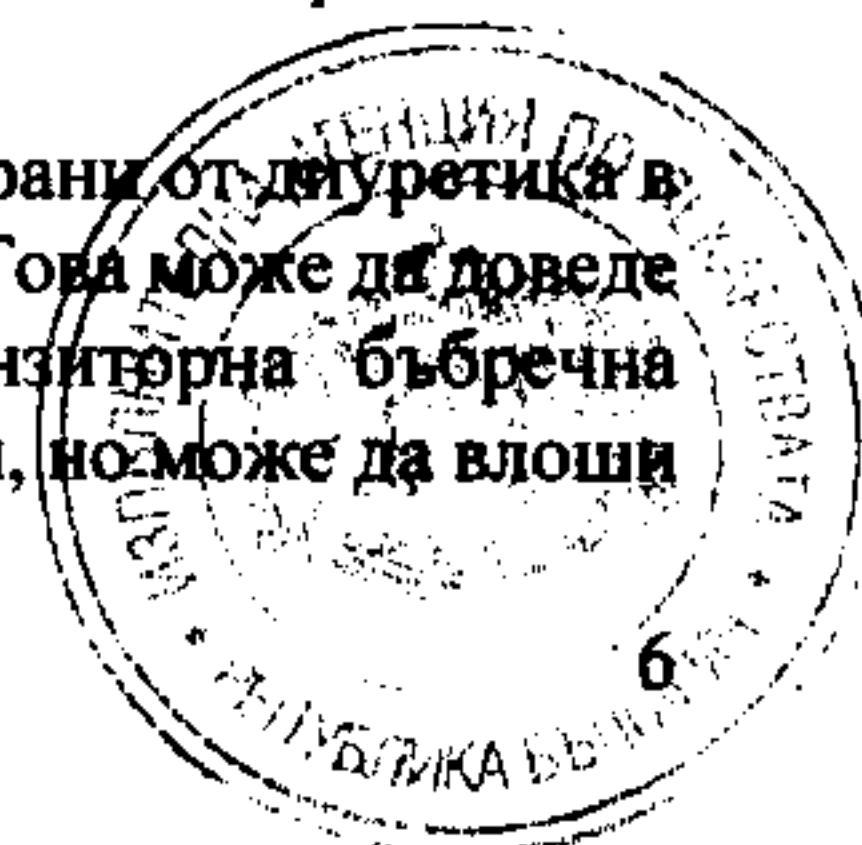
$$Cl_{cr} = (140 - \text{възраст}) \times \text{телесно тегло} / 0,814 \times \text{ниво на плазмения креатинин}$$

като: възрастта е изразена в години

телесното тегло – в kg

ниво на плазмения креатинин - μ mol/l

- Тази формула е подходяща за мъже в старческа възраст и трябва да се адаптира за жени като се умножи по 0,85.
- Хиповолемията, която е резултат от загуба на вода и натрий, индуцирани от диуретика в началото на лечението, предизвиква намаление на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на кръвната урея и нивата на креатинина. Тази транзиторна бъбречна недостатъчност няма последствия за индивиди с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.



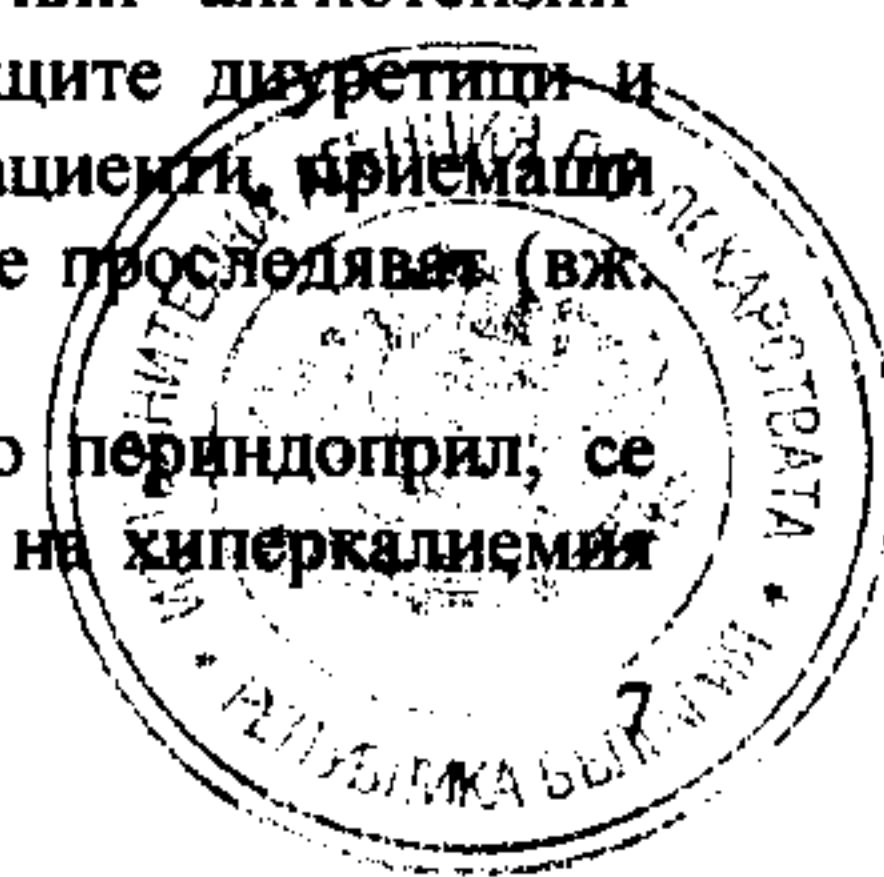
- Амлодипин може да се прилага в обичайни дози при пациенти с бъбречно увреждане. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречното увреждане.
- Амлодипин не се диализира.

Хипотензия и загуба на вода и натрий

- При пациенти, лекувани с периндоприл/индапамид съществува риск от внезапна хипотензия особено в случай на вече съществуващо изчерпване на натрий (особено при индивиди със стеноза на реналните артерии). Поради това е необходимо системно контролиране на клиничните симптоми на загуба на вода и електролити, които биха могли да се появят в следствие на интеркурентни епизоди на диария и повръщане. При такива пациенти редовно трябва да се контролират електролитите в серума.
- Изразената хипотензия може да наложи приложение на интравенозна инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид.
- Преходната хипотензия не е противопоказание за продължаване на лечението. След възстановяване на достатъчни кръвен обем и кръвно налягане лечението може да бъде възстановено с намалена доза или само с един от препаратите.
- Значително стимулиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон се наблюдава особено по време на голяма загуба на вода и електролити (стриктна безсолна диета или продължителна диуретична терапия), при пациенти с ниско изходно артериално налягане, в случай на стеноза на реналните артерии, декомпенсирана сърдечна недостатъчност или цироза с отоци и асцит.
- Блокирането на тази система с АСЕ инхибитор може да предизвика, особено по време на първото приемане на лекарствения продукт и през първите две седмици на лечението, внезапно спадане на кръвното налягане и/или повишаване на серумния креатинин, което говори за функционална бъбречна недостатъчност. Понякога това настъпва внезапно, но рядко и по различно време на лечението. При такива случаи лечението трябва да започва с по-ниски дози, които постепенно се увеличават.
- Нивата на натрия трябва да бъдат измерени преди започване на лечение с индапамид и на равни интервали по време на лечението. Намаляването на нивата на натрия може първоначално да бъде асимптоматично и затова редовното му определяне е съществено. Изследванията трябва да бъдат по-чести при пациенти в старческа възраст и пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9). Всяко лечение с диуретици може да доведе до хипонатриемия, понякога с много сериозни последици. Хипонатриемия с хиповолемия може да са отговорни за дехидратация и ортостатична хипотензия.
- Едновременната загуба на хлоридни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: появата и степента на този ефект са незначителни.

Нива на калий

- Комбинацията от периндоприл с индапамид не може да предотврати настъпването на хипокалиемия, особено при диабетици или при пациенти с бъбречна недостатъчност. Както при всички антихипертензивни средства, съдържащи диуретик, редовно трябва да се контролира плазменото ниво на калия.
- АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или котримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).
- При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл, се наблюдава повишаване на серумния калий. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия



включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (>70 години), захарен диабет, придружаващи състояния, особено дехидратация, остра сърдечна недостатъчност, метаболитна ацидоза и едновременно употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта; или пациенти, приемащи други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, ко-тримоксазол също познат като триметроприм/сулфаметоксазол, други ACE инхибитори, ангиотензин-II-рецепторни антагонисти, ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/дневно, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС, имunosупресиращи агенти, такива като циклоспорин или такролимус, триметроприм). Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на солта, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до значително повишаване на серумния калий.

- Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. В случаите, когато едновременно употребата на гореспоменатите средства се счита за уместна, те трябва да се използват с повишено внимание и при често изследване на серумния калий (вж. точка 4.5).

- Загубата на калий с хипокалиемия е главният риск от използването на тиазидни и тиазидо-подобни диуретици.

- Хипокалиемията, установена във връзка с ниска концентрация на серумния магнезий, може да бъде рефрактерна на лечение, освен ако серумният магнезий не се коригира.

- Хипокалиемията може да причини мускулни нарушения. Съобщавани са случаи на рабдомиолиза, главно в контекста на тежка хипокалиемия.

Рискът от настъпване на хипокалиемия ($< 3,4$ mmol/l) трябва да бъде предотвратен при високорисковите популации, като например пациенти в старческа възраст и/или недохранени пациенти, които приемат или не приемат много лекарства, пациенти с цироза, които имат едем или асцит, пациенти с коронарна болест и пациенти със сърдечна недостатъчност.

В такива случаи хипокалиемията увеличава сърдечната токсичност на дигиталисовите препарати и риска от аритмии.

Лица с удължен QT интервал също са рискови, независимо дали произхода е конгенитален или ятрогенен. Хипокалиемия, като брадикардията, действа като предразполагащ фактор за настъпването на тежки аритмии, особено потенциално фаталните torsades de pointes.

При всички случаи се изисква по-често определяне на нивата на калий. Първото измерване на плазменият калий трябва да се направи една седмица след началото на лечението.

Установената хипокалиемия трябва да се коригира.

Нива на калий

Тиазидните и тиазид-сродните диуретици могат да понижат екскрецията на калция с урината и да предизвикат леко и транзиторно повишение на плазмения калций. Значително повишените нива на калция могат да се дължат на предхождащ недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. В такива случаи лечението трябва да се преустанови преди изследването на паратиреоидната функция.

Нива на магнезий

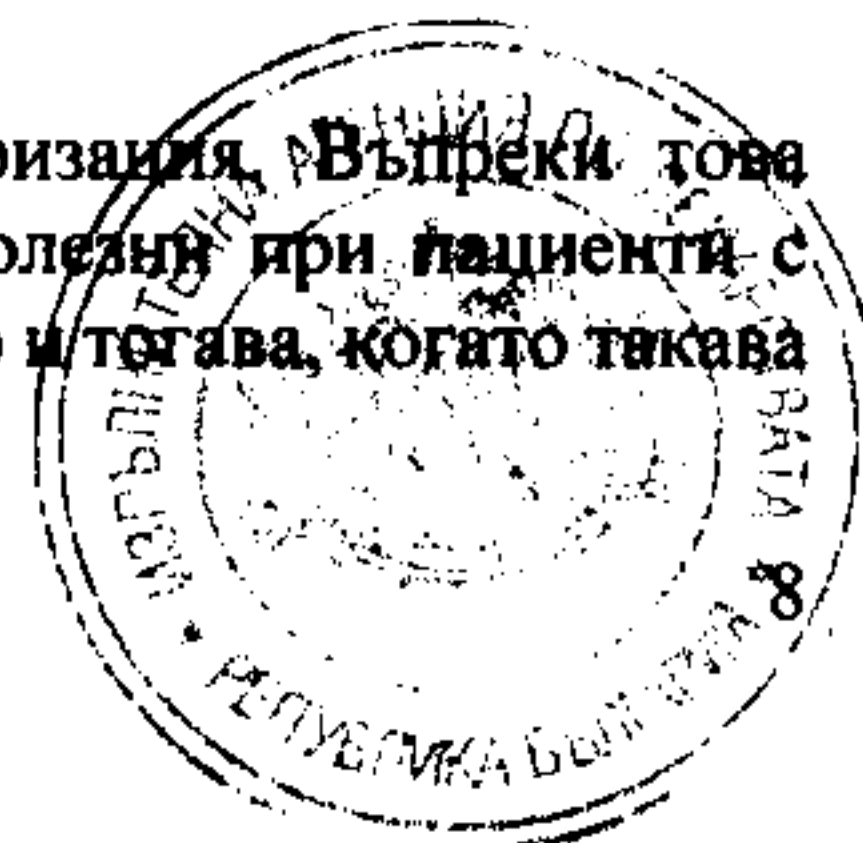
Доказано е, че тиазидите и техните аналози, включително индапамид, повишават екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

Пикочна киселина

Може да се увеличи тенденцията към пристъпи от подагра при пациенти с хиперурикем, лекувани с индапамид.

Реноваскуларна хипертензия

Лечението на реноваскуларна хипертензия се състои в реноваскуларизация. Въпреки това инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да бъдат полезни при пациенти с реноваскуларна хипертензия, които очакват хирургична корекция, а също и тогава, когато такава намеса не е възможна.



Ако е изписан Приндал на пациенти с известна или подозирана стеноза на реналните артерии, лечението трябва да започне в болнични условия с ниска доза, като се наблюдават бъбречната функция и нивата на калия, тъй като някои пациенти развиват функционална бъбречна недостатъчност, която отшумява след прекратяване на лечението.

Атеросклероза

Риск от хипотензия съществува при всички пациенти, но особено внимание трябва да се отделя на пациенти с исхемична болест на сърцето или циркулаторната недостатъчност на мозъка, като лечението с периндоприл следва да започне с ниска доза.

Чернодробна недостатъчност

- АСЕ инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до остра чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, получаващи АСЕ инхибитори, които развиват жълтеница, или имат значително повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на АСЕ инхибитора и да получат съответно медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозировката. Следователно, амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се внимава, както при започване на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно проследяване.

Сърдечна недостатъчност/тежка сърдечна недостатъчност

- Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с внимание. В дългосрочно плацебо контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (III и IV клас по NYHA), съобщаваната честота на белодробен оток е била по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в плацебо групата (вж. точка 5.1). Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно съдови събития и смъртност.

- Лечението с периндоприл на пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (степен IV) трябва да започне под медицинско наблюдение с намалена начална доза. Лечението с бета-блокери на пациенти с хипертония със сърдечна недостатъчност не трябва да се прекратява: АСЕ инхибитор трябва да бъде добавен към бета-блокера.

Аортна или митрална стеноза/хипертрофична кардиомиопатия

АСЕ инхибитори трябва да бъдат използвани с повишено внимание при пациенти с обструкция на изходния тракт на лявата камера.

Хипертонична криза

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не е установена.

Пациенти с диабет

Лечението на пациенти с инсулин зависим захарен диабет (спонтанна тенденция за увеличаване на калиевите нива) трябва да започне под медицинско наблюдение с намалена начална доза.

При пациенти с диабет, лекувани с перорални противодиабетни средства или инсулин, гликемичният контрол трябва да се наблюдава внимателно по време на първия месец от лечението с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.5) или по време на лечение с инданаприл, особено в случай на хипокалиемия.



Етнически разлики

Както и при други АСЕ инхибитори, периндоприл може да бъде по-малко ефективен за понижаване на кръвното налягане при пациенти от черната раса, отколкото при тези от друга раса, вероятно поради преобладаването на ниско ниво на ренин в популацията чернокожи пациенти с хипертония.

Хирургия/анестезия

АСЕ инхибиторите могат да причинят хипотензия в случаи на анестезия, особено когато приложения анестетик притежава хипотензивни свойства.

По тази причина се препоръчва лечението с АСЕ инхибитор с удължено действие, като например периндоприл, да бъде спряно, ако е възможно един ден преди операцията.

Кашлица

Съобщава се за суха кашлица при употреба на АСЕ инхибитори. Характерните особености на кашлицата са, че е непродуктивна, персистираща и отшумява след преустановяване на лечението. При поява на този симптом трябва да се има предвид ятрогенна етиология.

Ако въпреки това се предпочита предписването на АСЕ инхибитор, може да се има обмисли продължаване на лечението.

Старческа възраст

Преди началото на лечението с периндоприл, трябва да се изследват бъбречната функция и серумния калий. Началната доза в последствие трябва да се адаптира според промяната на кръвното налягане, особено в случаите на загуба на вода и електролити, с цел да се избегне появата на внезапна хипотензия.

При пациенти в старческа възраст, повишаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Педиатрична популация

Ефикасността и поносимостта на Приндал при деца и юноши не са установени.

Предупреждение относно помощните вещества

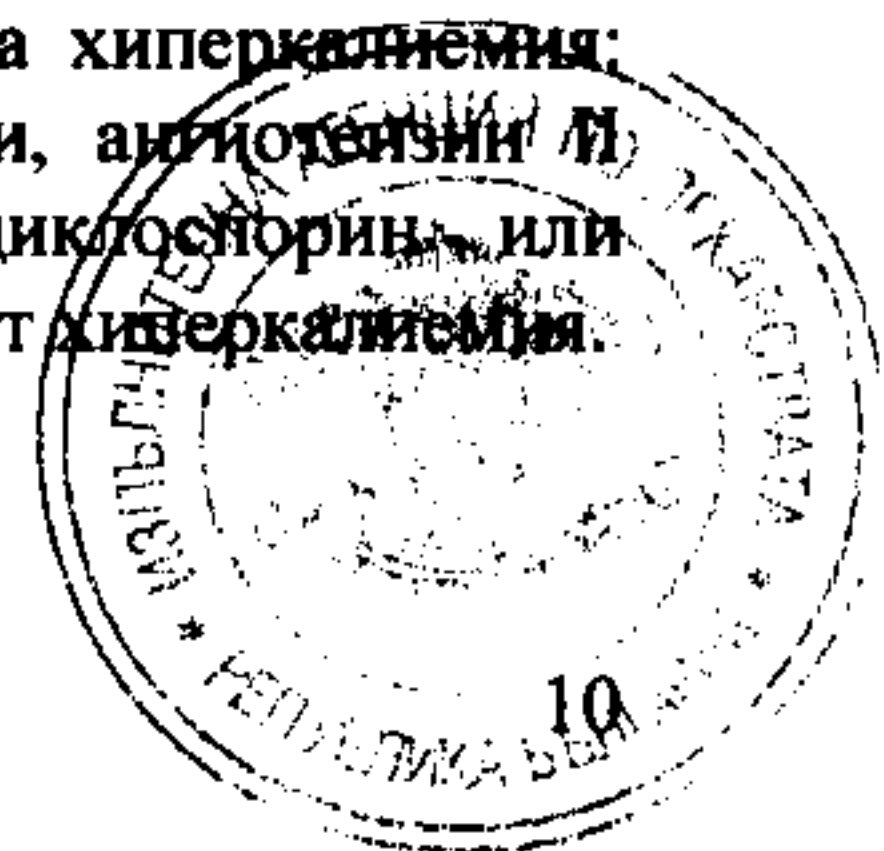
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка ,така че на практика е „без натрий“.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарства, предизвикващи хиперкалиемия

Някои лекарства или терапевтични класове могат да повишат честотата на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, НСПВС, хепарини, имуносупресори като циклоспорин, или такролимус, триметоприм. Комбинацията от тези лекарства увеличава риска от хиперкалиемия.

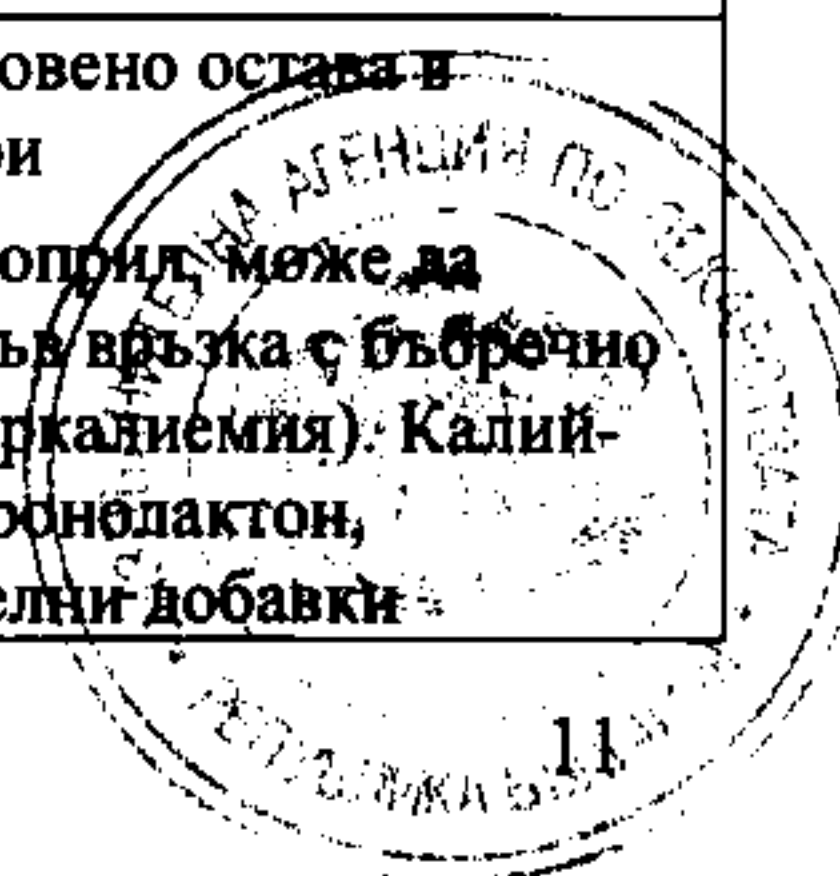


Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)

Компонент на продукта	Взаимодействие с	Описание на взаимодействието
периндоприл	алискирен	При пациенти с диабет или нарушена бъбречна функция се увеличава рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдова заболеваемост и смъртност.
	сакубитрил/валсартан	Едновременното приложение на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказано, тъй като това увеличава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4)
	екстракорпорално лечение	Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат, поради повишен риск от тежка анафилактична реакция (вж. точка 4.3). В случай, че се налага такова лечение е необходимо да се обмисли използването на различен тип диализна мембрана или друг клас антихипертензивно средство.

Едновременната употреба не се препоръчва

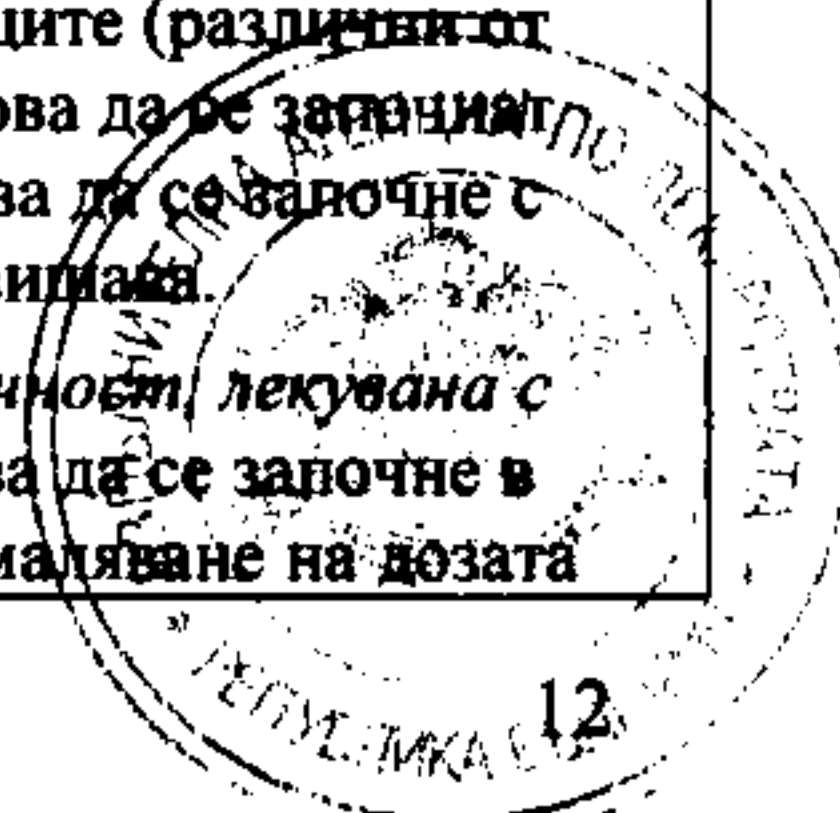
Компонент на продукта	Взаимодействие с	Описание на взаимодействието
периндоприл	алискирен	При пациенти, които нямат диабет или нарушена бъбречна функция се увеличава рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдова заболеваемост и смъртност (вж. точка 4.4).
	едновременно лечение с АСЕ инхибитори и ангиотензин-рецепторен блокер	В литературата се съобщава, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност или диабет с органно увреждане едновременното лечение с АСЕ инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери е свързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение със самостоятелното приложение на лекарствения продукт, влияещ върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Двойна блокада (напр. чрез комбиниране на АСЕ инхибитор с ангиотензин II рецепторен антагонист) трябва да се ограничи до индивидуално определени случаи при стриктно наблюдение на бъбречната функция, нивата на калия и кръвното налягане (вж. точка 4.4).
	естрамустин	Риск от повишаване на нежеланите лекарствени реакции, като напр. ангионевротичен оток (ангиоедем).
	калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид), хранителни добавки съдържащи калий или калий съдържащи заместители на солта	Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с периндоприл, може да възникне хиперкалиемия особено във връзка с бъбречно увреждане (адитивен ефект на хиперкалиемия). Калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки



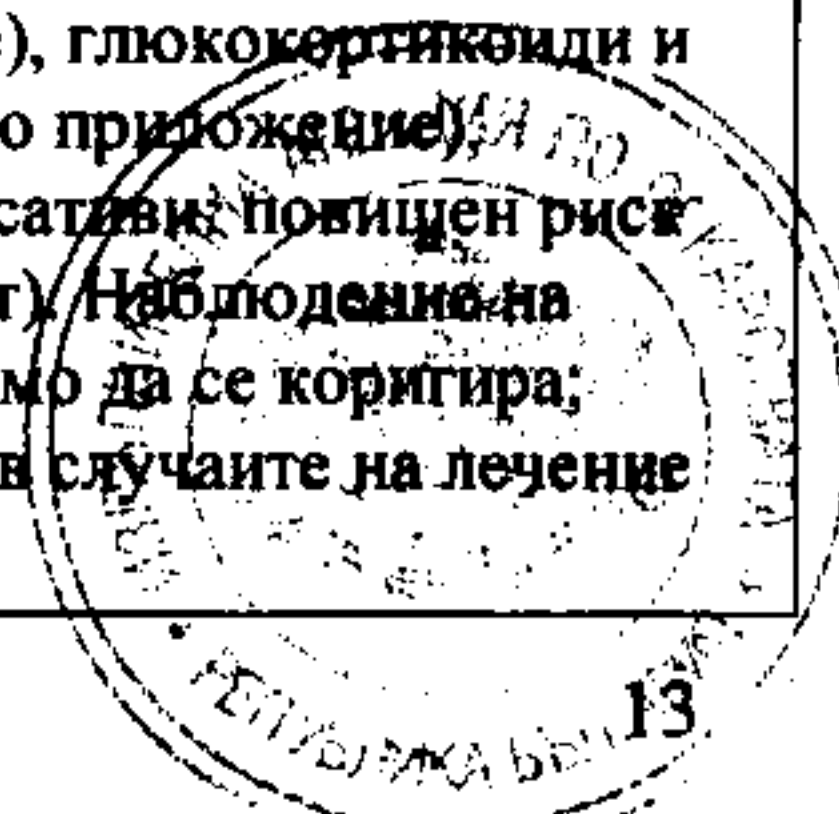
		съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий. Поради това не се препоръчва комбинирането на периндоприл с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий. Относно употребата на спиронолактон при сърдечна недостатъчност, вижте точка „Едновременна употреба, която изисква повишено внимание“.
периндоприл / индапамид	литий	Има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на лития и токсичност при едновременното приемане на литий и АСЕ инхибитори. Не се препоръчва едновременно използване на периндоприл в комбинация с индапамид и литий, но ако комбинацията се окаже необходима, серумните нива на лития трябва да се проследяват внимателно (вж. точка 4.4).
амлодипин	дантролен (инфузия)	При животни са наблюдавани летално камерно мъждене и сърдечносъдов колапс във връзка с хиперкалиемия след приложение на верапамил и дантролен интравенозно. Поради риск от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приложение на блокери на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при лечение на малигнена хипертермия.

Едновременно приложение, изискващо специално внимание

Компонент на продукта	Взаимодействие с	Описание на взаимодействието
периндоприл	противодиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства)	Епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и противодиабетни лекарства (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да предизвика увеличен глюкозопонижаващ ефект с риск от хипогликемия. Този феномен е по-вероятно да се появи по време на първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.
	диуретици различни от калий-съхраняващите	Пациентите на лечение с диуретици и особено тези, които са с намален кръвен обем и/или намалени нива на натрий, могат да получат прекомерно понижаване на кръвното налягане след започване на лечение с АСЕ инхибитор. Вероятността от хипотензивни ефекти може да бъде намалена чрез преустановяване на диуретика, чрез увеличаване на обем на течности или приема на натрий преди започване на лечение с ниски и постепенно покачващи се дози на периндоприл. <i>При артериална хипертония, когато предшестващото лечение с диуретици може да е причинило намаляване на натрия/циркулиращия обем, трябва или да се спре диуретикът преди започване на лечение с АСЕ инхибитор, в който случай диуретиците (различни от калий съхраняващите) могат след това да се започнат отново, или АСЕ инхибиторът трябва да се започне с ниска доза, която постепенно се повишава.</i> <i>При застойна сърдечна недостатъчност, лекувана с диуретици, АСЕ инхибиторът трябва да се започне в много ниска доза, вероятно след намаляване на дозата</i>



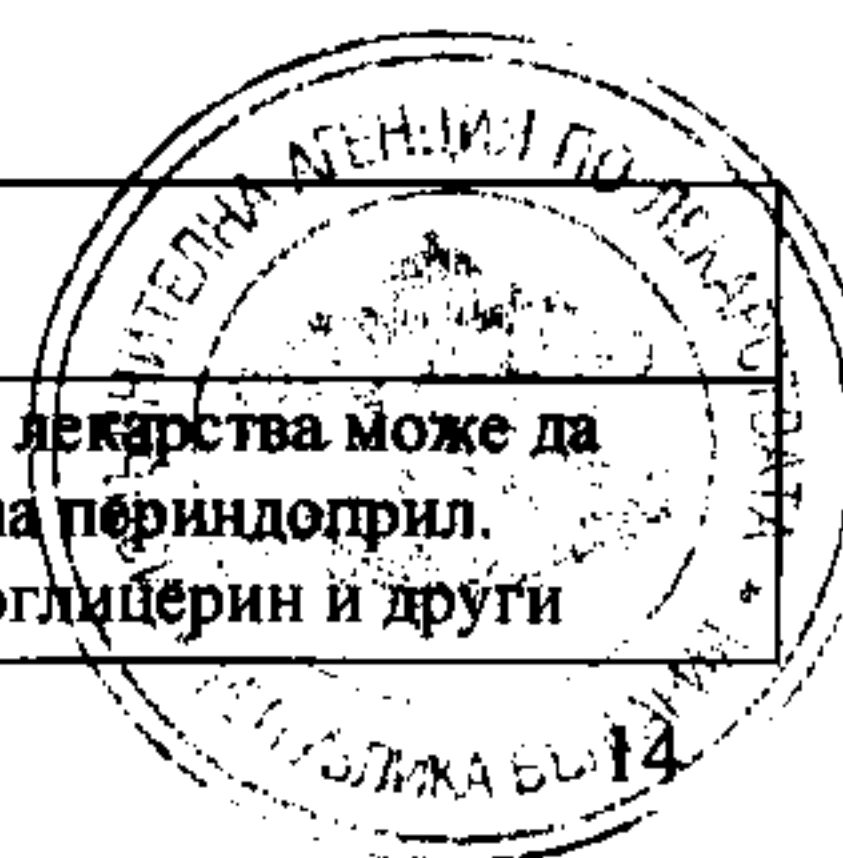
		на свързаните диуретици, различни от калий съхраняващите. При всички случаи, бъбречната функция (нива на креатинина) трябва да се проследява по време на първите няколко седмици от лечението с ACE инхибитор.
	калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон)	С еплеренон или спиронолактон в дози между 12,5 mg до 50 mg дневно и с ниски дози ACE инхибитори: При лечението на сърдечна недостатъчност II-IV клас (NYHA) с фракция на изтласкване <40%, лекувана преди това с ACE инхибитори и бримкови диуретици, съществува риск от потенциално фатална хиперкалиемия, особено при неспазване на препоръките за предписване на тази комбинация. Преди започване на комбинацията трябва да се провери за липса на хиперкалиемия и бъбречно увреждане. Препоръчва се внимателно проследяване на нивото на калия и креатинина веднъж седмично през първия месец от лечението и всеки месец след това.
	рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр сиролимус, еверолимус, темсиролимус)	Съпътстващата употреба на ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).
	<u>Триметоприм, ко-тримоксазол</u> (триметоприм/сулфаметоксазол)	Трябва да се внимава при едновременното прилагане на периндоприл с други средства, които повишават серумния калий, като триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм / сулфаметоксазол), тъй като триметоприм е известен като калий-съхраняващ диуретик като амилорид (вж. точка 4.4).
	циклоспорин	При съпътстваща употреба на ACE инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.
	хепарин	При съпътстваща употреба на ACE инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.
<u>индапамид</u>	лекарства, причиняващи torsades de pointes	Поради риска от хипокалиемия, индапамид трябва да се прилага внимателно едновременно с лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes, такива като клас IA антиаритмични агенти (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид), клас III антиаритмични агенти (амиодарон, дофитилид, ибутилид, бретилиум, соталол), някои невролептици (хлорпромазин, циаемизин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол), други невролептици (пимозид); други вещества, като бепридил, цизаприд, дефеманил, еритромицин IV, халафантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин IV, метадон, астемизол, терфенадин. Предотвратяване на хипокалиемия и корекция, при необходимост: мониториране на QT интервала.
	лекарства, предизвикващи хипокалиемия	Амфотерицин В (i.v. приложение), глюкокортикостероиди и минералкортикостероиди (за системно приложение), тетракозактид, стимулиращи лаксативи: повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект). Наблюдение на нивата на калия и ако е необходимо да се коригира; особено внимание е необходимо в случаите на лечение със сърдечни гликозиди.



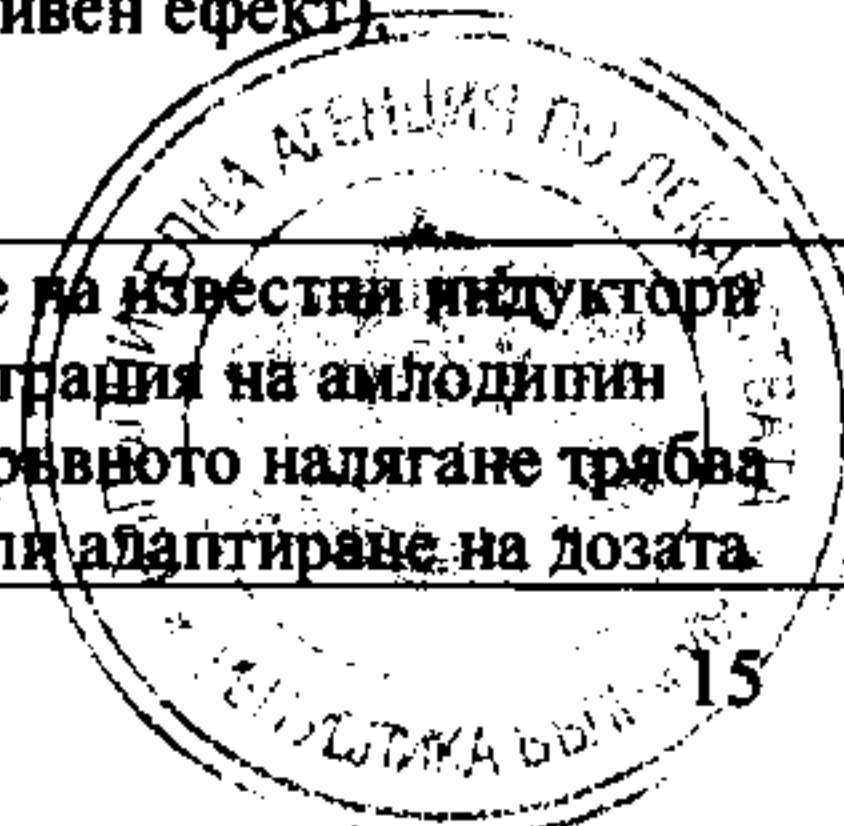
		Не трябва да се използват стимулиращи лаксативи.
	сърдечни гликозиди	Хипокалиемията и/или хипомагнезиемията предразполагат към дигиталисова токсичност. Препоръчва се да се проследява плазмения калий, магнезий и ЕКГ и, ако е необходимо, лечението да бъде коригирано.
	алопуринол	Едновременното лечение с индапамид може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.
<u>периндоприл</u> <u>индапамид</u>	баклофен	<u>Повишен антихипертензивен ефект. Да се следи кръвното налягане и при необходимост да се коригира дозата на антихипертензивния лекарствен продукт.</u>
	нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (включително аспирин ≥ 3 g/дневно)	Когато АСЕ инхибитори се приемат едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарства (напр. ацетилсалицилова киселина в дозировка, която има противовъзпалителен ефект, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС), може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо влошаване на бъбречната функция. Комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани и трябва да се има предвид проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.
<u>амлодипин</u>	<u>СYP3A4 инхибитори</u>	Едновременната употреба на амлодипин със силни или умерени СYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да увеличи значително експозицията на амлодипин, което да доведе до повишен риск от хипотония. Клиничната проява на тези фармакокинетични промени може да е по-изразена при хора в старческа възраст. Препоръчва се внимателно клинично наблюдение на пациента и може да се изисква коригиране на дозата.
	такролимус	При едновременно приложение с амлодипин съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта. За да се избегне проява на токсичност от страна на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, изисква контрол на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, ако е необходимо.
	Мишена на рапамицин (mTOR) инхибитори	mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на СYP3A. Амлодипин е слаб СYP3A инхибитор. При едновременна употреба с mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи излагането на mTOR инхибитори.

Едновременно приложение, изискващо известно внимание

Компонент на продукта	Взаимодействие с	Описание на взаимодействието
периндоприл	антихипертензивни средства и вазодилататори	Едновременната употреба на тези лекарства може да увеличи хипотензивните ефекти на периндоприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други



		нитрати или други вазодилататори, може допълнително да понижи кръвното налягане.
	алопуринол, цитостатици и имуносупресивни средства, системни кортикостероиди или прокаинамид	Едновременното прилагане с АСЕ инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения (вж. точка 4.4).
	анестетици	АСЕ инхибитори могат да засилят хипотензивните ефекти на някои анестетици (вж. точка 4.4).
	глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)	Повишен риск от ангиоедем поради намалена активност на дипептидил пептидаза IV (DPP-IV) от глиптина, при пациенти, лекувани едновременно с АСЕ инхибитор.
	симпатикомиметици	Симпатикомиметиците може да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.
	злато	Нитритонидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) се съобщават рядко при пациенти на лечение с инжекционно злато (натриев ауротиомалат) и едновременно лечение с АСЕ инхибитори, включително периндоприл.
индапамид	калий-съхраняващи диуретици (напр. амилорид, спиронолактон, триамтерен)	Докато рационалните комбинации са подходящи за някои пациенти, все още може да се появи хипокалиемия или хиперкалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет). Плазменият калий и ЕКГ трябва да се наблюдават и, ако е необходимо, лечението да се преразгледа.
	метформин	Лактатна ацидоза предизвикана от метформин, поради възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с диуретици и особено с бримкови диуретици. Да не се използва метформин, ако серумния креатинин надвишава 15 mg/l (135 µmol/l) при мъжете и 12 mg/l (110 µmol/l) при жените.
	йод-съдържащи контрастни средства	В случай на дехидратация, предизвикана от диуретици, съществува риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при употреба на високи дози йод-съдържащи контрастни средства. Трябва да се проведе рехидратация преди прилагането на йодсъдържащо контрастно средство.
	калций (соли)	Риск от повишаване на серумния калций, поради намалена елиминация на калций с урината.
	циклоспорин, такролимус	Риск от повишаване на серумния креатинин без промяна на циркулиращия циклоспорин, даже и при липса на загуба на соли и вода.
	кортикостероиди, тетракозактид (системно приложение)	Намаляване на антихипертензивния ефект (задържане на сили и вода в резултата на кортикостероидите).
периндоприл / индапамид	имипрамин-подобни антидепресанти (трициклични), невролептици	Увеличен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотензия (адитивен ефект).
амлодипин	CYP3A4 индуктори	При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата.



		както по време, така и след едновременно прием, особено със силни СУРЗА4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион). Не се препоръчва употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.
	други антихипертензивни средства	Ефектите на понижаване на кръвното налягане на амлодипина се добавят към ефектите на понижаване на кръвното налягане на други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства.
	циклоспорин	Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, при които се увеличава вариабилната минимална концентрация (средно 0% - 40%) на циклоспорин. Трябва да се има обмисли проследяване на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация, които приемат амлодипин, а дозата на циклоспорин трябва да се намали, ако е необходимо.
	симвастатин	Едновременно приложение на многократни дози 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин води до повишаване със 77% на експозицията на симвастатин, в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин. Дозата на симвастатин трябва да се намали на 20 mg дневно при пациенти на амлодипин.
	аторвастатин, дигоксин, варфарин	В клинични проучвания за взаимодействията, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Приндал не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. Приндал е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността.

Приндал не се препоръчва по време на кърмене. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати лечението с Приндал, като се вземе предвид ползата от терапията за майката.

Бременност

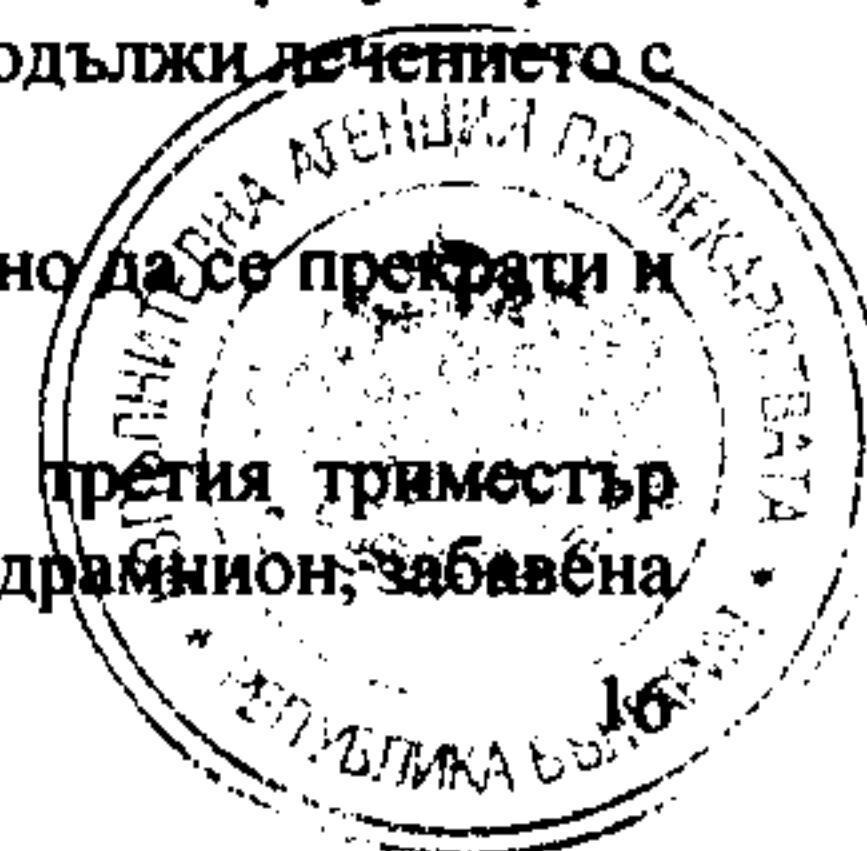
Свързани с периндоприл

Употребата на ACE инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ACE инхибитори е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни, въпреки че леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ACE инхибитор.

Когато се установи бременност, лечението с ACE инхибитор трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на ACE инхибитори по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена



осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа в случай, че ACE инхибиторите са прилагани през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Свързани с индапамид

Данните за употреба на индапамид при бременни жени липсват или са ограничени (за изхода при по-малко от 300 случая на бременност). Продължителната експозиция на тиазиди през третия триместър на бременността може да намали обема на плазмата в майчиния организъм, както и утероплацентарното кръвообращение, което може да причини и фетоплацентарна исхемия и забавяне на растежа.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на индапамид по време на бременност.

Свързани с амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.

В проучвания при животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

Употреба по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Кърмене

Приндал не се препоръчва по време на кърмене.

Ефектът на комбинацията периндоприл+индапамид+амлодипин върху кърмачета е неизвестен.

Свързани с периндоприл

Ограничени данни показват ниски нива на периндоприл и неговия активен метаболит в майчиното мляко, поради което не се очаква значителен клиничен ефект върху кърмачетата.

Свързани с индапамид

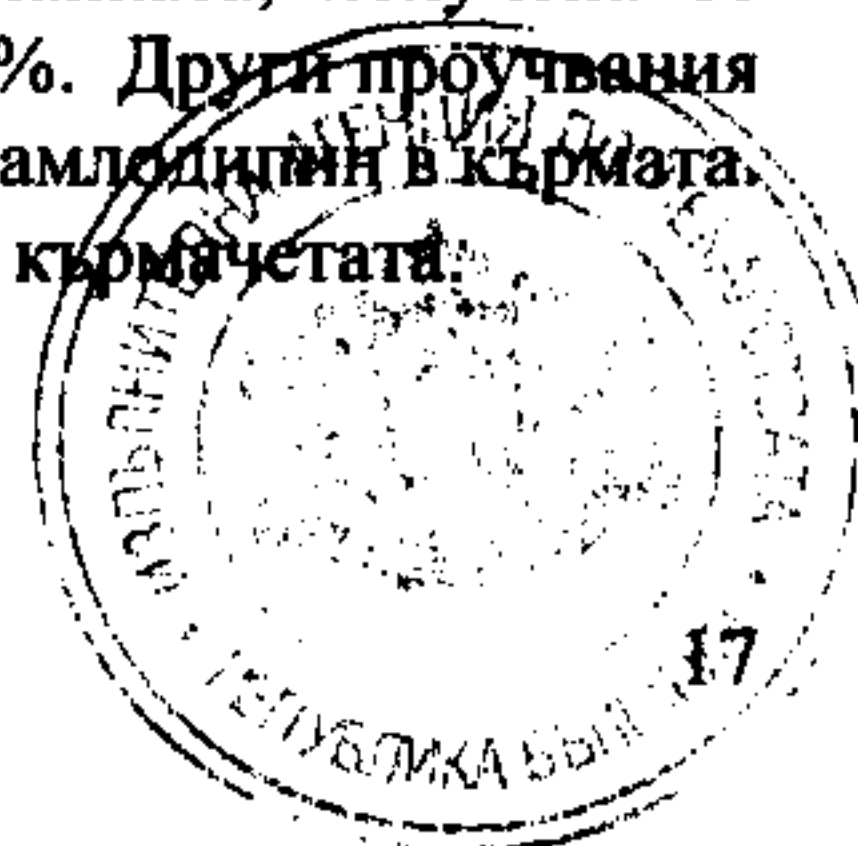
Няма налични данни за количеството на индапамид в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Индапамид е тясно свързан с тиазидните диуретици, които по време на кърменето се асоциират с намаляване или дори прекратяване на лактацията. Дозите на тиазидните диуретици, използвани за потискане на лактацията, са много по-високи от терапевтичните дози на тези диуретици при есенциална хипертония. При типичните антихипертензивни дози не са докладвани случаи на потискане на лактацията.

Индапамид не се препоръчва по време на кърмене.

Свързани с амлодипин

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3 – 7%, с максимум 15%. Други проучвания показват по-ниска относителна доза за кърмачето или недоловими нива на амлодипин в кърмата. Ограничени данни показват недоловими нива на амлодипин в плазмата на кърмачетата.



Фертилитет

Свързани с периндоприл и индапамид

Изследвания върху репродуктивната токсичност не показват въздействие при женски и мъжки плъхове (вж. точка 5.3). Не се очакват влияние върху фертилитета при хора.

Свързани с амлодипин

Има съобщения за обратими биохимични промени в главичките на сперматозодите при някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали. Клиничните данни са недостатъчни относно потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване с плъхове са открити нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Приндал има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи Приндал получат замаяване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена. Трябва да се внимава особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Свързани с периндоприл/индапамин

Обобщение на профила на безопасност

Прилагането на периндоприл инхибира оста ренин-ангиотензин-алдостерон и води до тенденция към намаляване на калиевата загуба, причинена от индапамид.

Четири процента от пациентите, лекувани с комбинацията периндоприл аргинин/индапамид 5 mg/1,25 mg получават хипокалиемия (нива на калий <3,4 mmol/l).

Шест процента от пациентите, лекувани с комбинацията периндоприл аргинин/индапамид 10 mg/2,5 mg получават хипокалиемия (нива на калий <3,4 mmol/l).

Най-честите съобщения за наблюдавани нежелани лекарствени реакции са:

- с периндоприл: замаяване, главоболие, парестезии, дисгеузия, зрителни нарушения, световъртеж, тинитус, хипотония, кашлица, диспнея, коремни болки, констипация, диспепсия, диария, гадене, повръщане, пруритус, обрив, мускулни крампи и астения.
- с индапамид: хипокалиемия, реакции на свръхчувствителност, предимно дерматологични, при лица с предиспозиция към алергични и астматични реакции и макулопапуларни обриви.

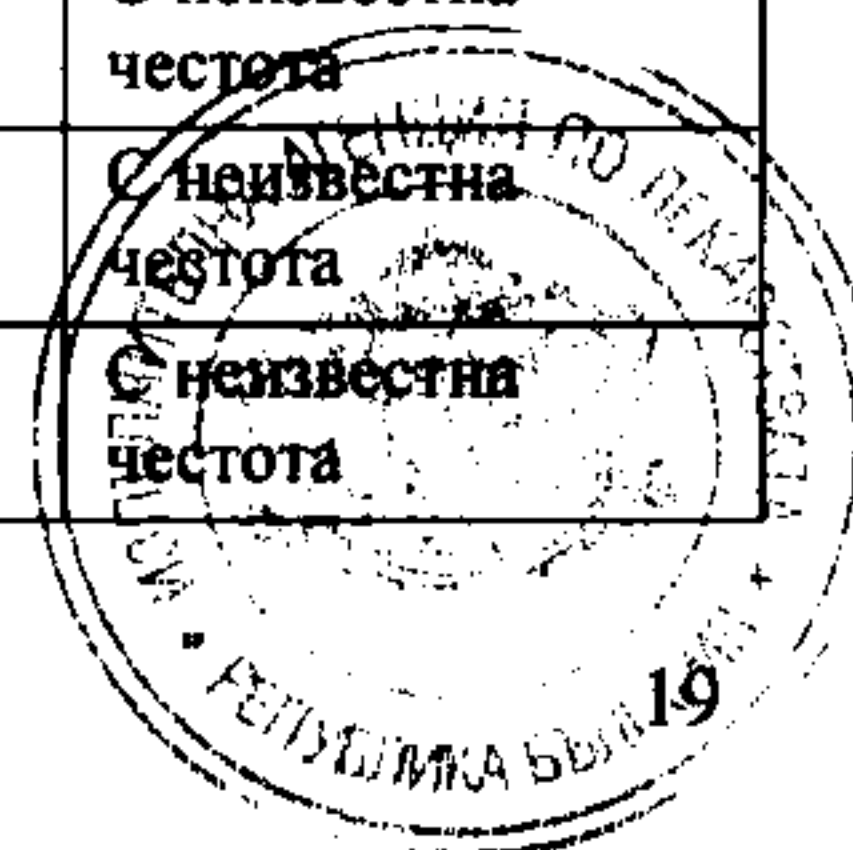
Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на лечение с периндоприл/индапамид и са подредени по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

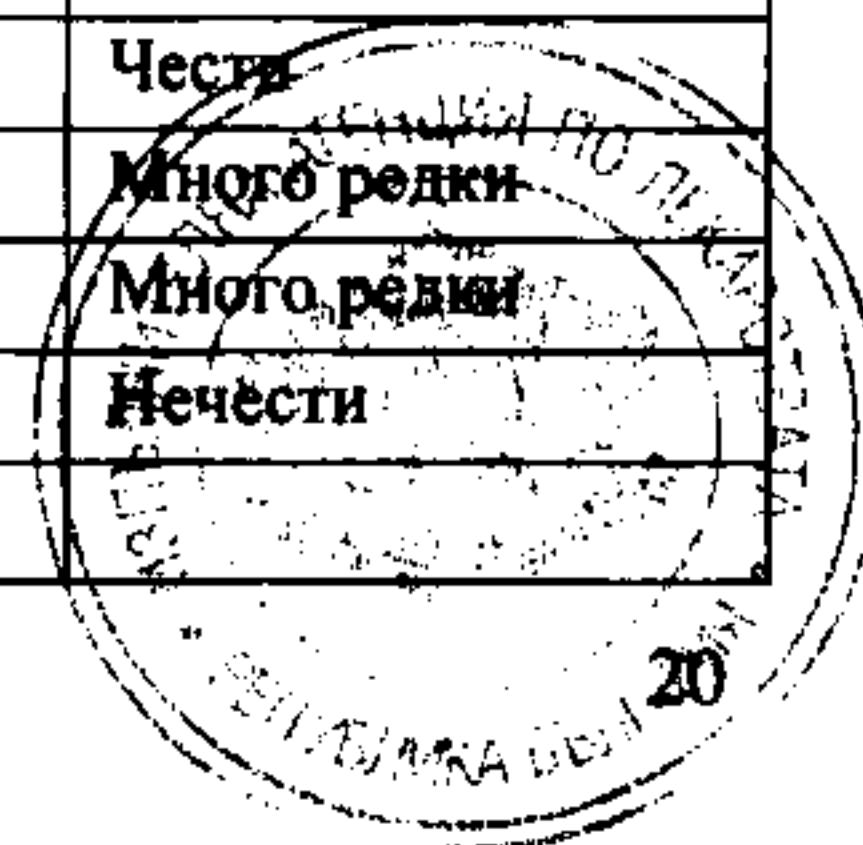
MedDRA системо- органен клас	Нежелани реакции	Честота	
		Периндоприл	Индапамид
Инфекции и инфекстации	Ринит	Много редки	-
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	Нечести*	-
	Агнорулоцитоза (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Апластична анемия	-	Много редки
	Панцитопения	Много редки	-



	Левкопения	Много редки	Много редки
	Неутропения (вж. точка 4.4)	Много редки	
	Хемолитична анемия	Много редки	Много редки
	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (реакции, предимно дерматологични, при лица с предиспозиция към алергични и астматични реакции)	-	Чести
Ендокринни нарушения	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	Редки	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	Нечести*	-
	Хиперкалиемия, обратима при прекратяване на лечението (вж. точка 4.4)	Нечести*	-
	Хипонатриемия (вж. точка 4.4)	Нечести*	Нечести
	Хиперкалциемия	-	Много редки
	Хипокалиемия (вж. точка 4.4)	-	Чести
	Хипохлоремия	-	Редки
	Хипомагнезиемия	-	Редки
Психични нарушения	Промени в настроението	Нечести	-
	Нарушения на съня	Нечести	-
	Депресия	Нечести	-
	Объркване	Много редки	-
Нарушения на нервната система	Замайване	Чести	-
	Главоболие	Чести	Редки
	Парестезия	Чести	Редки
	Дисгезия	Чести	-
	Сънливост	Нечести*	-
	Синкоп (припадък)	Нечести*	С неизвестна честота
	Инсулт, вероятно вторичен към прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Вероятност за проява на чернодробна енцефалопатия в случай на чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3 и 4.4)	-	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Зрителни нарушения	Чести	С неизвестна честота
	Миопия (вж. точка 4.4)	-	С неизвестна честота
	Замъглено виждане	-	С неизвестна честота



	Хороидален излив	-	С неизвестна честота
	Закритоъгълна глаукома	-	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго (световъртеж)	Чести	Редки
	Тинитус	Чести	-
Сърдечни нарушения	Сърцебиене	Нечести*	-
	Тахикардия	Нечести*	-
	Ангина пекторис (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	Много редки	Много редки
	Миокарден инфаркт вероятно вторичен към прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Torsade de pointes (потенциално фатални) (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Хипотония (и свързани с хипотония ефекти) (вж. точка 4.4)	Чести	Много редки
	Васкулит	Нечести*	-
	Зачервяване	Редки	-
	Феномен на Raynaud	С неизвестна честота	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица (вж. точка 4.4)	Чести	-
	Дипсnea	Чести	-
	Бронхоспазъм	Нечести	-
	Еозинофилна пневмония	Много редки	-
Стомашно-чревни нарушения	Коремни болки	Чести	
	Констипация	Чести	Редки
	Диария	Чести	
	Диспепсия	Чести	
	Гадене	Чести	Редки
	Повръщане	Чести	Нечести
	Сухота в устата	Нечести	Редки
	Панкреатит	Много редки	Много редки
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит (вж. точка 4.4)	Много редки	С неизвестна честота
	Променена чернодробна функция	-	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус	Чести	-
	Обрив	Чести	-
	Макуло-папуларен обрив	-	Чести
	Уртикария (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки
	Ангиедем (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки
	Пурпура	-	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести*	



	Реакция на фоточувствителност	Нечести*	С неизвестна честота
	Пемфигоид	Нечести*	-
	Влошаване на псориазис	Редки	-
	Еритема мултиформе	Много редки	-
	Токсична епидермална некролиза	-	Много редки
	Синдром на Stevens Johnson	-	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни крампи	Чести	-
	Възможно влошаване на съществуващ остър дисеминиран лупус еритематозус	-	С неизвестна честота
	Артралгия	Нечести*	-
	Миалгия	Нечести*	-
	Мускулна слабост	-	С неизвестна честота
	Рабдомиолиза	-	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	Нечести	-
	Анурия/Олигурия	Редки	-
	Остра бъбречна недостатъчност	Редки	Много редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	-
	Гръдна болка	Нечести*	-
	Неразположение	Нечести*	-
	Периферен оток	Нечести*	-
	Пирексия	Нечести*	-
	Умора	-	Редки
Изследвания	Увеличаване на уреята в кръвта	Нечести*	-
	Увеличаване на креатинина в кръвта	Нечести*	-
	Увеличаване на билирубина в кръвта	Редки	-
	Увеличаване на чернодробните ензими	Редки	С неизвестна честота
	Намален хемоглобин и намален хематокрит (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Увеличаване на глюкозата в кръвта	-	С неизвестна честота
	Увеличаване на пикочната киселина в кръвта	-	С неизвестна честота
	Електрокардиограма с удължен QT интервал (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и усложнения,	Падане	Нечести*	



възникнали в резултат на интервенции			
--------------------------------------	--	--	--

* Честотата е изчислена от клинични изпитвания за нежелани реакции, установени от спонтанни съобщения.

Описание на избраните нежелани реакции:

По време на проучванията фаза II и III, сравняващи индапамид 1,5mg с 2,5mg, анализите на плазмения калий са показали дозозависим ефект от индапамид:

- Индапамид 1,5mg: плазмен калий $<3,4 \text{ mmol/l}$ е наблюдаван при 10% от пациентите и $<3,2 \text{ mmol/l}$ при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било $0,23 \text{ mmol/l}$.
- Индапамид 2,5mg: плазмен калий $<3,4 \text{ mmol/l}$ е наблюдаван при 25% от пациентите и $<3,2 \text{ mmol/l}$ при 10% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било $0,41 \text{ mmol/l}$.

Свързани с амлодипин

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са сомнолентност, замайване, главоболие, сърцебиене, зачервяване на лицето, коремна болка, гадене, подуване на глезените, оток и умора.

Табличен списък на нежеланите реакции

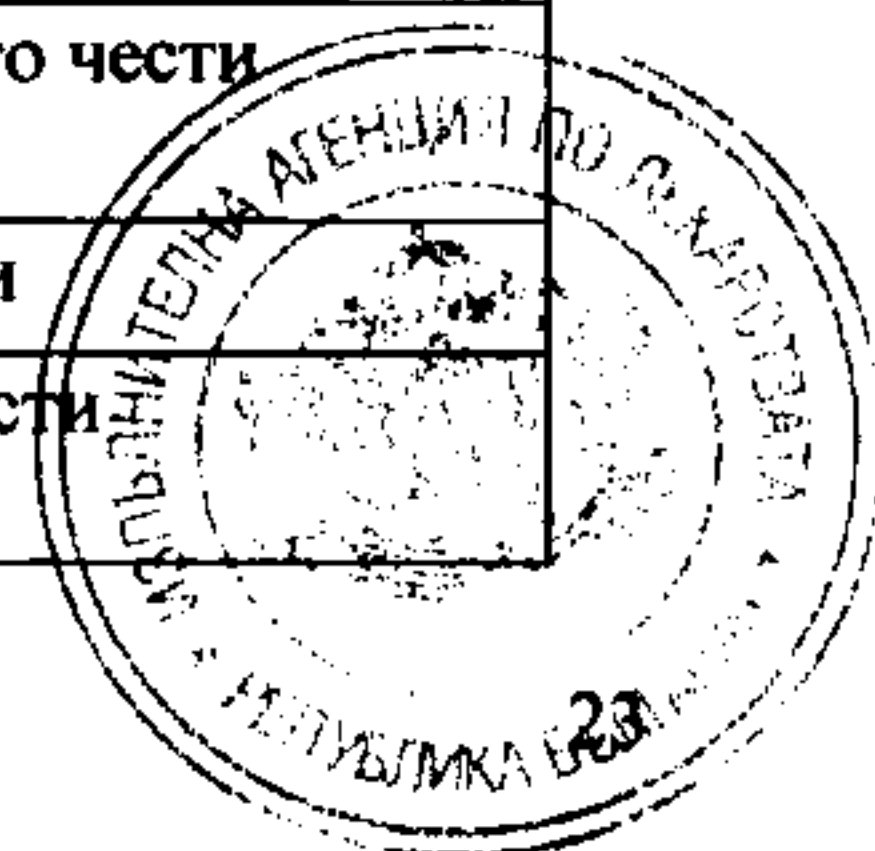
Следните нежелани реакции с амлодипин са наблюдавани по време на лечението с амлодипин, подредени по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

MedDRA системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкоцитопения, тромбоцитопения	Много редки
Нарушения на имунната система	Алергични реакции	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	Много редки
Психични нарушения	Депресия, промени в настроението (включително тревожност), безсъние	Нечести
	Объркване	Редки
Нарушения на нервната система	Сомнолентност, замайване, главоболие (особено в началото на лечението)	Чести
	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия	Нечести
	Повишен мускулен тонус, периферна невропатия	Много редки
	Екстрапирамидни нарушения	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Зрителни нарушения (включително диплопия)	Чести



MedDRA системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	Нечести
Сърдечни нарушения	Сърцебиене	Чести
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	Нечести
	Миокарден инфаркт	Много редки
Съдови нарушения	Зачервяване на лицето	Чести
	Хипотония	Нечести
	Васкулит	Много редки
Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения	Дипсnea	Чести
	Кашлица, ринит	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, гадене, диспепсия, нарушена чревна перисталтика (включително диария и запек)	Чести
	Повръщане, сухота в устата	Нечести
	Панкреатит, гастрит, гингивална хиперплазия	Много редки
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими*	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, пруритус, обрив, екзантем, утрикария	Нечести
	Ангиедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, оток на Квинке, фоточувствителност	Много редки
	Токсична епидермална некроза	С неизвестна честота
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Подуване на глезените, мускулни спазми	Чести
	Артралгия, миалгия, болка в гърба	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Микционни нарушения, ноктурия, често уриниране	Нечести
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност, гинекомастия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Оток	Много чести
	Умора, астения	Чести
	Гръдна болка, болка, неразположение	Нечести



MedDRA системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Изследвания	Повишено телесно тегло, намалено телесно тегло	Нечести

*Главно свързани с холестаза

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма информация за предозиране с Приндал при хора.

Симптоми

Свързани с периндоприл/индапамид

Най-вероятната нежелана реакция в случай на предозиране е хипотензия, понякога свързана с гадене, повръщане, крампи, замаяване, сънливост, обърканост, олигурия, която може да прерасне в анурия (дължаща се на ахиповолемиа). Може да настъпят нарушения на водно-солевия баланс (хипокалиемиа, хипонатриемиа).

Свързани с амлодипин

Опитът с умишлено предозиране на амлодипин при хора е ограничен.

Наличните данни показват, че значителното предозиране може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и възможна рефлексна тахикардия. Има съобщения за изразена и вероятно продължителна системна хипотония, включително до шок с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Управление

Свързани с периндоприл/индапамид

Началните мерки, които трябва да се предприемат, включват бързо елиминиране на поетите вещества със стомашна промивка и/или въвеждане на активен въглен, последвани от възстановяване на водния и електролитния баланс до нормално състояние в специализирани лечебни заведения.

Ако възникне значителна хипотензия, пациентът се поставя легнал по гръб с ниско положение на главата. Ако е необходимо, може да се приложи интравенозна инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид или да се приложи друг метод за увеличаване на циркулиращия обем.

Периндоприлат, активната форма на периндоприл, може да се отстрани чрез диализа (вж. точка 5.2).



Свързани с амлодипин

Клинично значимата хипотония изисква предприемане на активни мерки за поддържане на сърдечно-съдовата функция, включително често проследяване на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и проследяване на циркулиращия обем и диурезата.

Приложението на вазоконстриктор може да е от полза при възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, при условие че няма противопоказания за употребата му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

В някои случаи може да е полезна стомашна промивка. При здрави доброволци, употребата на активен въглен до 2 часа след приложение на 10 mg амлодипин намалява скоростта на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с плазмените протеини, диализата не е от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: агенти действащи върху системата ренин-ангиотензин, ACE инхибитори, комбинации АТС код: C09BX01

Приндал съчетава три съставки с антихипертензивно действие, с допълващ се механизъм за контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: периндоприл, ACE инхибитор, индапамин, хлорсулфамоилен диуретик и амлодипин, калциев антагонист от групата на дихидропиридина. Комбинацията от тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото всяка една от съставките самостоятелно.

Механизъм на действие

Свързани с периндоприл

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин конвертиращ ензим (ACE инхибитор), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II, вазоконстрикторно вещество; също така ензимът стимулира секрецията на алдостерон от кората на надбъбречните жлези и стимулира разграждането на брадикинина, вазодилататор, до неактивни хептапептиди:

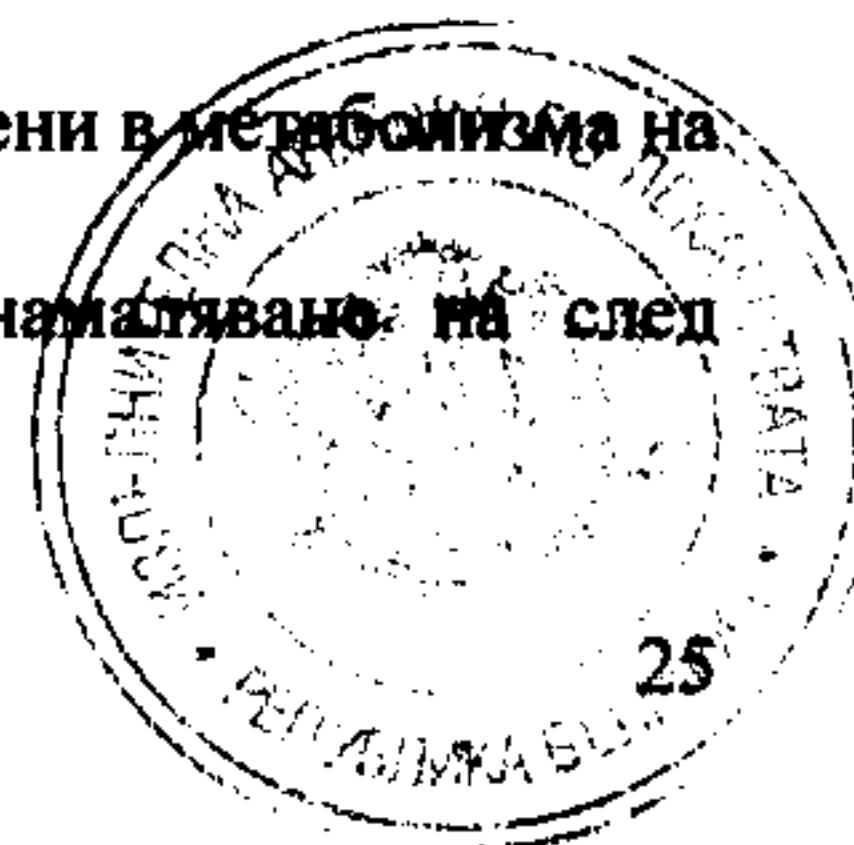
Това води до:

- намаляване на секрецията на алдостерон,
- повишаване на плазмената ренинова активността, тъй като алдостеронът не осъществява отрицателна обратна връзка,
- редукция на общото периферно съпротивление, действащо предимно на съдовото легло в мускулите и бъбреците, без да е съпроводено със задържане на соли и вода или рефлексна тахикардия, при продължително лечение.

Антихипертензивното действие на периндоприл се наблюдава също при пациенти с ниска или нормална ренинова концентрация. Периндоприл действа чрез активния си метаболит периндоприлат. Останалите метаболити са неактивни.

Периндоприл намалява работата на сърцето:

- посредством вазодилатация на вените, вероятно причинена от промени в метаболизма на простагландините: намаляване на преди натоварването,
- посредством редукция на общото периферно съпротивление: намаляване на след натоварването.



Изпитвания, провеждани при пациенти със сърдечна недостатъчност показват:

- намаляване на налягането на пълнене на лявата и дясната камера,
- редуция на общото периферно съдово съпротивление,
- увеличаване на ударния обем на сърцето и подобряване на сърдечния индекс,
- увеличаване на регионалния кръвоток в мускулите. Резултатите от тест с натоварване също показват подобрене.

Свързани с индапамид

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично близък до тиазидните диуретици. Индапамид инхибира реабсорбцията на натрий в кортикалния дилуционен сегмент. Това повишава екскрецията на натрий и хлор с урината, а в по-малка степен – екскрецията на калий и магнезий, с което повишава диурезата и оказва антихипертензивно действие.

Свързани с амлодипин

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони, от дихидропридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевия йон) и потиска трансмембранното навлизане на калциеви йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Механизмът на хипертензивното действие на амлодипин се дължи на директен релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване по следните два начина:

Амлодипин предизвиква дилатация и апериферните артериоли и така редуцира общото периферно съпротивление (следнатоварване), срещу което сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това обременяване на сърцето намалява енергийната консумация и кислородните нужди на миокарда.

Механизмът на действие на амлодипин също така вероятно включва дилатация на главните коронарни артерии и коронарни артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните области. Тази дилатация повишава доставката на кислород на миокарда на пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина Prinzmetal на или вариантна стенокардия).

Фармакодинамични ефекти

Свързани с периндоприл

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония: лека до умерена или тежка. Наблюдава се понижение на стойностите на систоличното и диастоличното кръвно налягане както в легнало така и в изправено положение.

Антихипертензивното действие е максимално между 4 и 6 часа след прием на единична доза и продължава над 24 часа.

Има висока степен на блокиране на ангиотензин конвертиращия ензим за 24 часа – приблизително 80%.

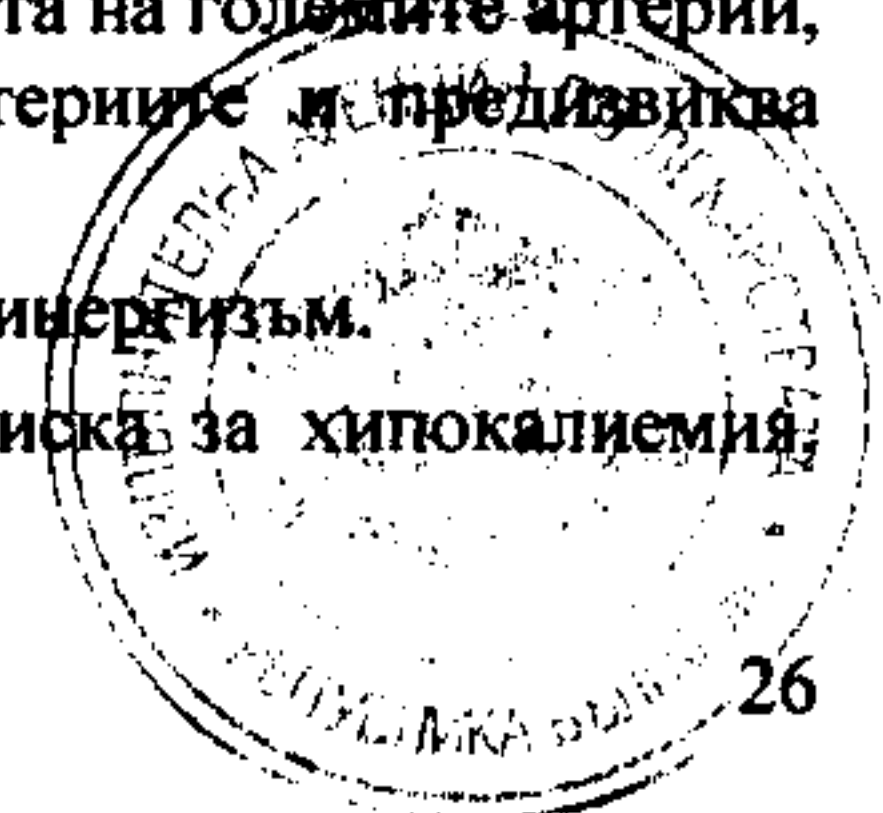
При повлияващи се пациенти, нормализация се постига в рамките на един месец и персистира без тахифилаксия.

Спирането на лечението не води до rebound ефект на хипертонията.

Периндоприл има вазодилаторни свойства и възстановява еластичността на големите артерии, коригира хистоморфометричните промени в съпротивлението на артериите и предизвиква намаляване на левокамерната хипертрофия.

Ако е необходимо, добавянето на тиазиден диуретик води до адитивен синергизъм.

Комбинирането на ACE инхибитор и тиазиден диуретик намалява риска за хипокалиемия, свързан със самостоятелното приложение на диуретика.



Свързани с индапамид

Индапамид като монотерапия, има антихипертензивен ефект, който продължава 24 часа. Този ефект се появява в дози, които са със слаб диуретичен ефект.

Антихипертензивната активност на индапамид е пропорционална на подобряването на камплайънса на артериите и намаление на артериоларната и периферната съдова резистентност.

Индапамид намалява лявокамерната хипертрофия.

Терапевтичният ефект на тиазидните и подобните диуретици над определена доза придобива формата на плато, докато нежеланите лекарствени ефекти продължават да се повишават.

Дозата не трябва да се увеличава, ако лечението е неефективно.

Установено е също, че в краткосрочно, средносрочно и продължително лечение на пациенти с хипертония индапамид:

- не повлиява липидния метаболизъм: триглицериди, LDL-холестерол и HDL-холестерол;
- не повлиява въглехидратния метаболизъм, даже при пациенти с диабет и хипертония.

Свързани с периндоприл/индапамид

При пациенти с хипертония, независимо от възрастта, периндоприл аргинин/индапамид 5 mg/1,25 mg дозо-зависим антихипертензивен ефект върху диастоличното и систоличното атериално налягане както в легнало така и в изправено положение. Този антихипертензивен ефект продължава 24 часа. Намаляването на кръвното налягане се постига за по-малко от един месец без тахифилаксия; прекратяването на лечението не води до rebound ефект. По време на клинични изпитвания едновременното прилагане на периндоприл и индапамид произвежда антихипертензивен ефект, който е синергичен спрямо самостоятелното приложение на всеки от продуктите.

Свързани с амлодипин

При пациенти с хипертония, приложението еднократно дневно, осигурява клинично значимо понижаване на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение, за интервал от 24 часа. Поради бавното начало на действие, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

Клинична ефикасност и безопасност

Свързани с периндоприл

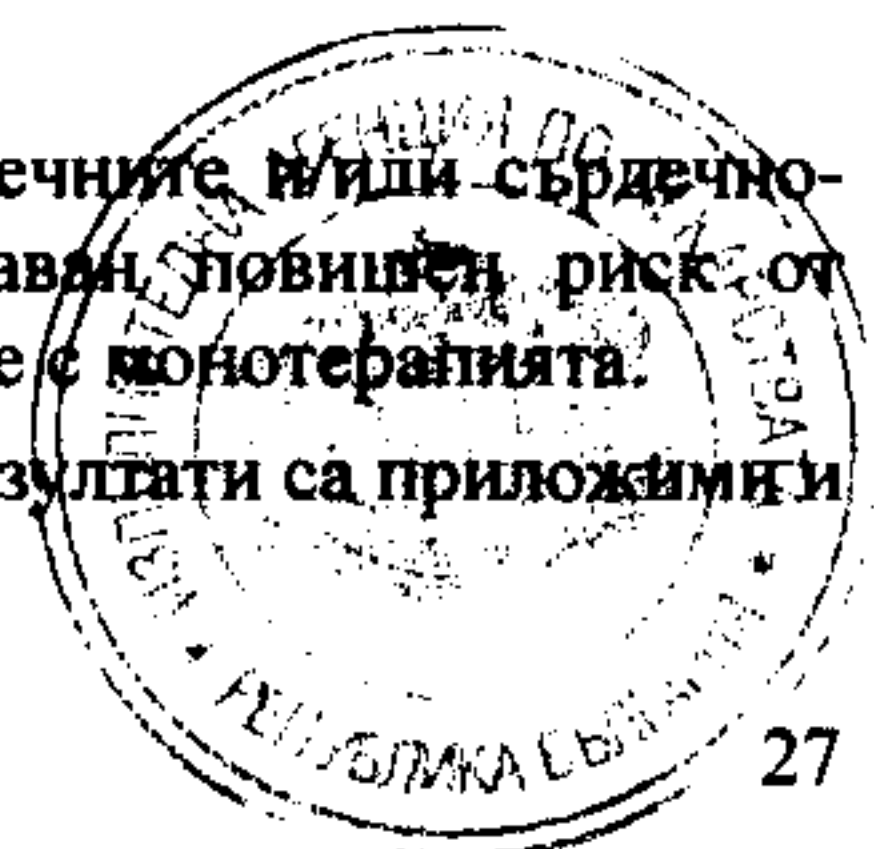
Данни от клинични проучвания за двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

Две големи рандомизирани контролирани клинични изпитвания (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, Текущо глобално проучване на крайни точки при приложение на телмисартан самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните)) проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружен с данни за крайна степен на органно увреждане. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртността, като същевременно е наблюдаван повишен риск от хиперкалиемия, остро бъбречно увреждане и/или хипотония в сравнение с монотерапията.

Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.



ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, Клинично изпитване, проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на крайни точки за сърдечно-съдово и бъбречно заболяване) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от нежелани последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Свързани с периндоприл/индапамид

PICXEL, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване с активна контрола оценява с ехокардиография ефекта на комбинацията периндоприл/индапамид върху ЛКХ спрямо монотерапията с еналаприл.

В PICXEL хипертоници с ЛКХ (определена като индекс на левокамерната мускулна маса (LVMI) $>120 \text{ g/m}^2$ за мъже и $>100 \text{ g/m}^2$ за жени) са били рандомизирани да получават периндоприл ербумин 2 mg (еквивалент на 2,5 mg периндоприл аргинин)/индапамид 0,625 mg или еналаприл 10 mg веднъж дневно за срок от една година. Дозата е била адаптирана в зависимост от контрола на кръвното налягане до периндоприл ербумин 8 mg (еквивалент на 10 mg периндоприл аргинин) и индапамид 2,5 mg или еналаприл 40 mg веднъж дневно. Само 34% от пациентите са останали на лечение с периндоприл ербумин 2 mg (еквивалент на 2,5 mg периндоприл аргинин)/индапамид 0,625 mg (срещу 20% с еналаприл 10 mg).

В края на проучването LVMI намалява значително в групата с периндоприл/индапамид ($-10,1 \text{ g/m}^2$), отколкото в групата с еналаприл ($-1,1 \text{ g/m}^2$) в популацията, включваща всички рандомизирани пациенти. Междугруповата разлика в промяната на LVMI е $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

По-добър ефект върху LVMI е постигнат с по-високи дози периндоприл/индапамид от тези, които са лицензирани за периндоприл/индапамид 2,5 mg/0,625 mg и периндоприл/индапамид 5 mg/1,25 mg.

По отношение на кръвното налягане, изчислената средна стойност на междугруповата разлика сред рандомизираната популация е, съответно, $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) за систоличното кръвно налягане и $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) за диастоличното кръвно налягане, в полза на групата периндоприл/индапамид.

Свързани с амлодипин

Амлодипин не се свързва с никакви метаболитни нежелани ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за лечение на пациенти с астма, диабет и подагра.

5.2 Фармакокинетични свойства

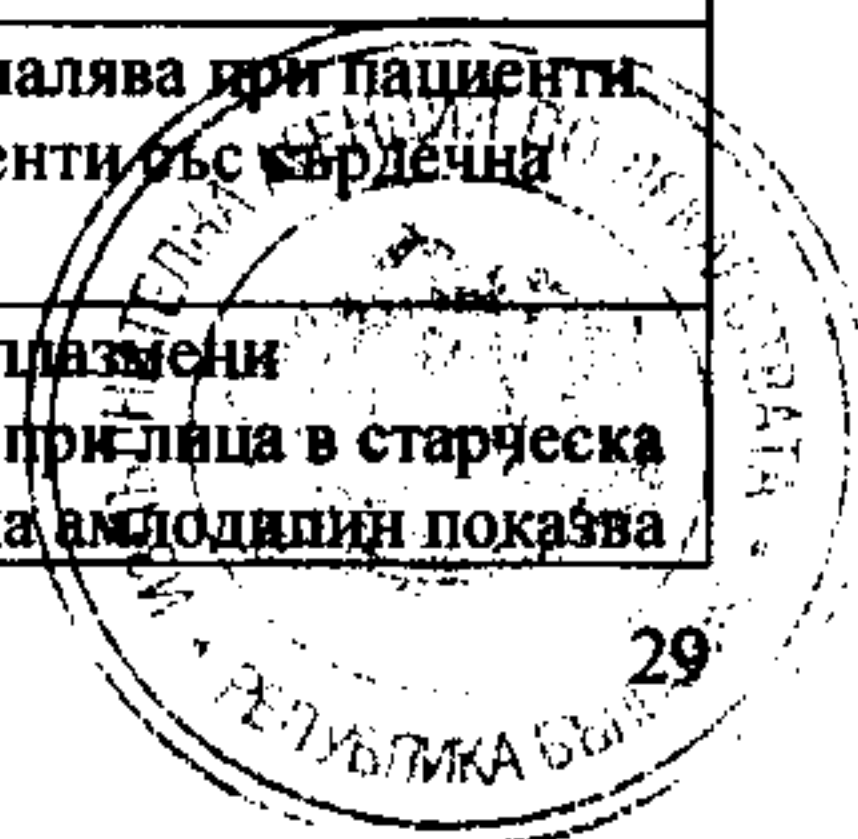
Едновременното приложение на периндоприл/индапамид и амлодипин не променя техните фармакокинетични свойства в сравнение с отделното прилагане.

Абсорбция и бионаличност	<u>периндоприл</u>	След перорално приложение, абсорбцията на периндоприл е бърза и максимална плазмена концентрация се достига в рамките на 1 час. Плазменният полуживот на периндоприл е 1 час. Поглъщането на храна намалява конверсията до периндоприлат, а с това и бионаличността, солта
--------------------------	--------------------	---

		периндоприл ербумин трябва да се прилага перорално в еднократна дневна доза сутрин, преди хранене.
	<u>индапамид</u>	Индапамид се резорбира бързо и напълно от храносмилателния тракт. Пиковата плазмена концентрация при хора се достига приблизително един час след перорално въвеждане на препарата.
	<u>амлодипин</u>	След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с максимални плазмени концентрации между 6-12 часа след дозата. Изчислената абсолютна бионаличност е между 64 и 80%. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.
Разпределение	<u>периндоприл</u>	Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързването на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, главно с ангиотензин конвертиращия ензим, но е зависимо от концентрацията.
	<u>индапамид</u>	Свързването с плазмените протеини е 79%.
	<u>амлодипин</u>	Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. In vitro проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.
Биотрансформация и елиминиране	<u>периндоприл</u>	Периндоприл е пред лекарство. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достига кръвообращението под формата на активния метаболит периндоприлат. В допълнение към активния периндоприлат, периндоприл се метаболизира до 5 метаболита, всичките неактивни. Максималната плазмена концентрация на периндоприлат се достига за 3 до 4 часа. Периндоприлат се елиминира в урината и терминалният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, което води до стационарно състояние в рамките на 4 дни.
	<u>индапамид</u>	Времето на полу-елиминиране е между 14 и 24 часа (средно 18 часа). Многократното въвеждане не води до кумулация. Елиминирането е главно с урината (70% от дозата) и фекалиите (22%) под формата на неактивни метаболити.
	<u>амлодипин</u>	Амлодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от изходното съединение и 60% от метаболитите се екскретират в урината. Терминалният елиминационен полуживот е около 30-50 часа и е в съответствие с еднократното дневно приложение.
Линейност/нелинейност	<u>периндоприл</u>	Доказана е линейна зависимост между дозата на периндоприл и плазмената му експозиция.

Специални популации

Специална популация	Компонент на продукта	Фармакокинетични свойства
Старческа възраст	<u>периндоприл</u>	Елиминирането на периндоприлат намалява при пациенти в старческа възраст, както и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност.
	<u>амлодипин</u>	Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е сходно при лица в старческа възраст и по-млади лица. Клирънсът на амлодипин показва



		тенденция към по-ниски стойности, което води до повишаване на AUC и елиминационния полуживот при пациенти в старческа възраст. Повишаването на AUC и елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са според очакваното за изпитваната възрастова група пациенти.
Бъбречно увреждане	<u>периндоприл</u>	Коригиране на дозата при бъбречна недостатъчност е желателно в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс). Клирънсът на периндоприлата е 70 ml/min.
	<u>индапамид</u>	Фармакокинетичните свойства не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.
Чернодробно увреждане	<u>периндоприл</u>	Кинетиката на периндоприл се променя при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на изходната молекула намалява наполовина. Въпреки това, количеството на образуван периндоприлат не намалява и затова не се налага коригиране на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).
	<u>амлодипин</u>	Има много ограничени клинични данни относно приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациенти с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин, което води до по-дълъг плазмен полуживот и приблизително 40-60% повишаване на AUC.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Свързани с периндоприл

При проучване на хронична токсичност след приложение перорално (върху плъхове и маймуни) прицелните органи са бъбреците. Настъпили са увреждания с обратим характер. В проучванията *in vitro* и *in vivo* не се наблюдава мутагенност.

Проучванията за репродуктивна токсичност (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват признаци на ембриотоксичност или тератогенност. Въпреки това има данни, че инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим като фармакотерапевтичен клас предизвикват нежелани ефекти върху късното фетално развитие, водещи до фетална смърт и вродени дефекти при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и повишение на пери- и постнаталната смъртност.

Не е наблюдаван карциногенен потенциал при дългосрочни проучвания при плъхове и мишки.

Свързани с индапамид

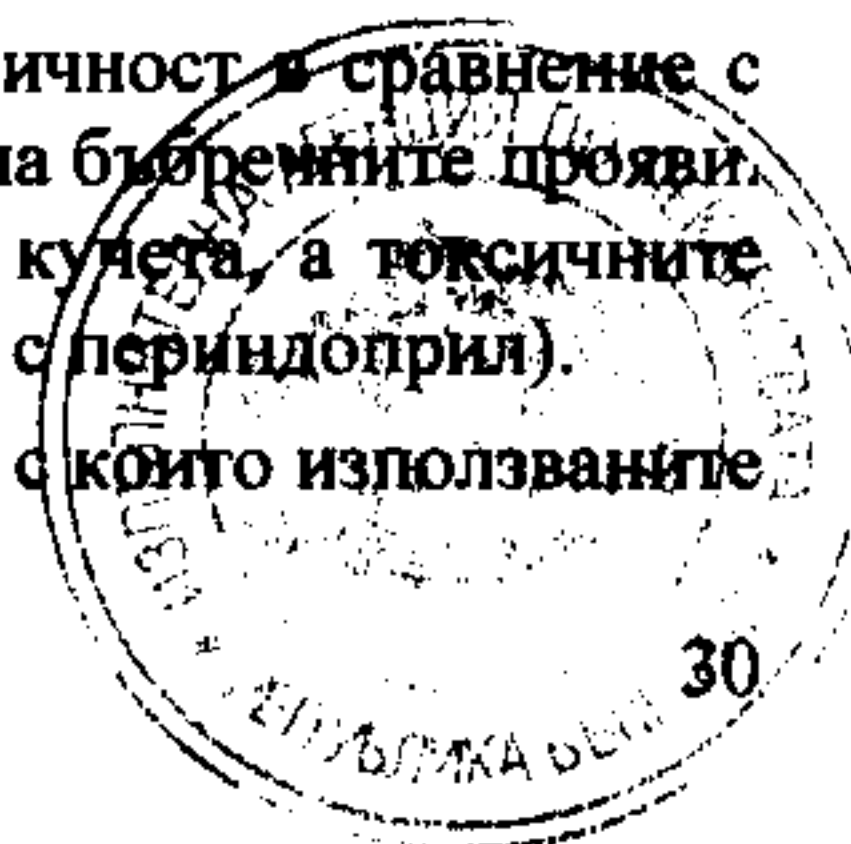
Най-високите дози въведени перорално при различни животни (400 до 8000 пъти по-големи от терапевтичната доза) показват засилване на диуретичните ефекти на индапамид. Главните симптоми на отравяне в проучванията за остра токсичност с интравенозно или интраперитонеално въведен индапамид са свързани с фармакологичното действие на индапамид, т.е. брадикардия и периферна вазодилатация.

Индапамид не показва мутагенни и карциногенни свойства в проведените изпитвания.

Свързани с периндоприл/индапамид

Комбинацията периндоприл/индапамид притежава малко по-висока токсичност в сравнение с тези на нейните компоненти. При плъхове не се наблюдава потенциране на бъбречните прояви. Комбинацията, обаче, предизвиква гастро-интестинална токсичност при кучета, а токсичните ефекти върху майчиния организъм са повишени при плъхове (в сравнение с периндоприл).

Въпреки това, тези нежелани ефекти се наблюдават при дози, в сравнение с които използваните терапевтични дози се намират в обсега на сигурно безопасните.



Предклиничните проучвания, проведени поотделно с периндоприл и индапамид не показват генотоксичен, карциногенен или тератогенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ембриотоксичност или тератогенност и не засягат фертилитета.

Свързани с амлодипин

Репродуктивна токсичност

Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и мишки показват забавено раждане, удължена продължителност на раждането и намалена преживяемост на потомството при дози, приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на база mg/kg.

Увреждане на фертилитета

Няма ефект върху фертилитета при плъхове, третирани с амлодипин (мъжките за 64 дни, а женските 14 дни преди оплождането) в дози до 10 mg/kg дневно, (8 пъти* максималната препоръчителна доза при хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат за 30 дни в доза, сравнима с дозата при хора, на база mg/kg, е наблюдавано намаляване в плазмата на фоликулостимулиращия хормон и на тестостерона, както и намаляване на гъстотата на спермата и броя на зрелите сперматозоиди и сертолиеви клетки.

Карциногенност, мутагенност

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани с амлодипин към диетата в продължение на две години, в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/дневно. Най-високата доза (за мишки, сходна на, и за плъхове два пъти* максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена на база mg/m²) е близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват лекарствено обусловени ефекти, нито на генно, нито на хромозомно ниво.

*Въз основа на телесно тегло на пациента 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза, клас PH-112

Безводен калциев хидроген фосфат

Червен железен оксид (E172)

Кроскармелоза натрий

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.



6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Alu/ PVC//Alu блистер, картонена кутия.

Количество в една опаковка: 30, 60, 90 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.

U kabelovny 130,

Dolní Měcholupy,

102 37 Prague 10,

Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Приндал 4 mg / 1,25 mg / 5 mg таблетки Рег.№: 20180099

Приндал 8 mg / 2,5 mg / 5 mg таблетки Рег.№: 20180100

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24.04.2018

Дата на последно подновяване: 05.07.2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11.02.2025 г.

