

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20120278/77
BG/11111111-512345
10.6.08-2020

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Паксен 2 mg/0,625 mg таблетки
Co-Raxene 2 mg/0,625 mg tablets

Ко-Паксен 4 mg/1,25 mg таблетки
Co-Raxene 4 mg/1,25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ко-Паксен 2 mg/0,625 mg таблетки
Една таблетка съдържа 2 mg терт-бутиламинов периндоприл (perindopril tert-butylamine) и 0,625 mg индапамид (indapamide).

Ко-Паксен 4 mg/1,25 mg таблетки
Една таблетка съдържа 4 mg терт-бутиламинов периндоприл (perindopril tert-butylamine) и 1,25 mg индапамид (indapamide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Ко-Паксен 2 mg/0,625 mg таблетки
Бяла до почти бяла капсуловидна таблетка с делителна черта от двете страни.

Ко-Паксен 4 mg/1,25 mg таблетки
Бяла до почти бяла капсуловидна таблетка, гладка от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Ко-Паксен 2 mg/0,625 mg е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Лечение на есенциална хипертония. Ко-Паксен 4 mg/1,25 mg таблетки е показан при пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно контролирано само с периндоприл.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Ко-Паксен 2 mg/0,625 mg таблетки

Обичайната доза е една таблетка Ко-Паксен 2 mg/0,625 mg дневно като еднократна доза, за предпочитане е да се приема сутрин, преди хранене. Ако след едномесечно лечение не се постигне контрол на кръвното налягане, дозата може да се удвои.

Ко-Паксен 4 mg/1,25 mg таблетки



Една таблетка Ко-Паксен 4 mg/1,25 mg дневно като еднократна доза, за предпочитане е да се приема сутрин преди хранене. По възможност се препоръчва титриране на дозата на отделните компоненти. Ко-Паксен 4 mg/1,25 mg таблетки трябва да бъде използван, когато кръвното налягане не се контролира достатъчно с Ко-Паксен 2 mg/0,625 mg. Когато от клинична гледна точка е подходящо, може да се има предвид директно преминаване от монотерапия към Ко-Паксен 4 mg/1,25 mg таблетки.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4)

Ко-Паксен 2 mg/0,625 mg таблетки

Лечението трябва да започне с обичайната доза от една таблетка Ко-Паксен 2 mg/0,625 mg дневно.

Ко-Паксен 4 mg/1,25 mg таблетки

Лечението трябва да започне, след като се вземат предвид отговорът на кръвното налягане и състоянието на бъбречната функция.

Пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)

При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min) лечението е противопоказано.

Ко-Паксен 2 mg/0,625 mg таблетки

При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-60 ml/min) максималната доза трябва да е една таблетка Ко-Паксен 2 mg/0,625 mg дневно.

Ко-Паксен 4 mg/1,25 mg таблетки

При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-60 ml/min) се препоръчва започване на лечението със свободна комбинация в подходяща дозировка.

При пациенти с креатининов клирънс, по-голям или равен на 60 ml/min, не се изисква промяна в дозировката.

Обичайното клинично наблюдение трябва да включва често контролиране на стойностите на креатинина и калия.

Пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3, 4.4 и 5.2)

При тежка чернодробна недостатъчност лечението е противопоказано.

При пациенти с умерена чернодробна недостатъчност не е необходима промяна на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на периндоприл/индапамид при педиатрична популация все още не е установена. Няма налични данни.

Ко-Паксен 2 mg/0,625 mg не трябва да се прилага при деца и юноши.

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3. Противопоказания

Свързани с периндоприл:

- Свръхчувствителност към периндоприл или друг АСЕ инхибитор;
- Анамнеза за ангионевротичен оток (оток на Квинке) във връзка с предишно лечение с АСЕ инхибитори (вж. точка 4.4);
- Наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);



- Едновременната употреба с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR < 60 мл/мин/1,73 м²) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Едновременната употреба със сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5);
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

Свързани с индапамид:

- Свръхчувствителност към индапамид или към друг сулфонамид;
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min);
- Чернодробна енцефалопатия;
- Тежко увреждане на чернодробната функция;
- Хипокалиемия;
- Основно правило е това лекарство да не се комбинира с неантиаритмични средства, удължаващи QT интервала и предизвикващи *torsades de pointes* (вж. точка 4.5)
- Кърмене (вж. точка 4.6).

Свързани с периндоприл/индапамид:

- Свръхчувствителност към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Поради липса на достатъчен терапевтичен опит периндоприл/индапамид не трябва да се прилага при:
 - пациенти на хемодиализа;
 - пациенти с нелекувана сърдечна декомпенсация.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения, общи за периндоприл и индапамид:

За нискодозовата комбинация периндоприл/индапамид 2 mg/0,625 mg няма значително намаляване на нежеланите лекарствени реакции в сравнение с най-ниските одобрени дозировки на отделните монокомпоненти, с изключение на хипокалиемия (вж. точка 4.8).

Не може да се изключи повишена честота на реакции на непоносимост при едновременна експозиция на пациента на две нови за организма антихипертензивни лекарства. За да се намали този риск, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван.

Литий:

Едновременното приложение на литий с комбинация от периндоприл и индапамид обичайно не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Свързани с периндоприл:

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори с ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

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



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

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий
Комбинирането на периндоприл с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

При пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция, без други усложняващи фактори, неутропения се развива рядко. Периндоприл трябва да се използва с изключително внимание от пациенти с колагенови съдови заболявания, на имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или при комбинация от тези усложняващи фактори, особено в случаен, когато съществува предварително установена увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в няколко случая не се повлияват от интензивно антибиотично лечение. Ако на такива пациенти се назначи периндоприл, се препоръчва редовно проследяване на броя на левкоцитите и пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават за всякакви признаци на инфекция (например възпалено гърло, температура) (вж. точка 4.8).

Реноваскуларна хипертония

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да стане допринасящ фактор. Загуба на бъбречна функция може да настъпи при минимални изменения в серумния креатинин дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.

Свърхчувствителност/ангиоедем

Има съобщения за редки случаи на ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително с периндоприл (вж. точка 4.8). Това може да се появи по всяко време на лечението. В такива случаи периндоприл се прекратява незабавно и се предприема подходящо проследяване, което продължава до пълното отзвучаване на симптомите при пациента. В случаите, когато отокът се ограничи по лицето и устните, състоянието по принцип, се овладява без лечение, макар че за облекчаване на симптомите е полезно прилагането на антихистаминови лекарства. Ангиоедем, протичащ с оток на ларинкса, може да има фатален изход. В случаите, при които има ангажиране на езика, глотиса или ларинкса, което може да причини обструкция на дихателните пътища, незабавно трябва да се започне спешно лечение, което може да включва подкожно приложение на адреналин 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или да се предприемат други подходящи мерки, за да се осигури проходимост на дихателните пътища.

При чернокожи пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, се съобщава за по-голям риск от ангиоедем в сравнение с представителите на други раси.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с лечение с АСЕ инхибитор, може да са изложени на повишен риск от ангиоедем в процеса на приемане на АСЕ инхибитора (вж. точка 4.3).

Има редки съобщения за чревен ангионевротичен оток при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Тези пациенти са имали коремна болка (със или без гадене или повръщане); в някои случаи не е имало предшестваш ангионевротичен оток на лицето, а C-1 естераза е била в нормални стойности. Ангионевротичният оток е бил диагностициран чрез процедури, включително абдоминална компютърна томография или ултразвук, или по време на операция, за симптоматиката е преминавала след спиране на АСЕ инхибитора. Чревният ангионевротичен



оток трябва да бъде включен в диференциалната диагноза на приемащи ACE инхибитори пациенти с болка в корема.

Комбинирането на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради увеличен риск от ангиоедем (вж. точка 4.3). Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза от лечението с периндоприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан е прекратено, лечението с периндоприл не трябва да започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5). Едновременната употреба на други NEP инхибитори (напр. рацекадотрил) и ACE инхибитори също може да увеличи риска от ангиоедем (вж. точка 4.5). Поради това е необходимо внимателно оценяване на съотношението полза-риск преди започването на лечение с NEP инхибитори (напр. рацекадотрил) при пациенти, лекувани с периндоприл.

Едновременна употреба с mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)
При пациенти, провеждащи едновременно лечение с mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) може да има повишен риск от ангиоедем (напр. подуване на дихателните пътища или езика, с или без респираторно нарушение) (вж. точка 4.5).

Анафилактикоидни реакции по време на десенсибилизация

Има единични съобщения за пациенти, приемащи ACE инхибитори, при които са наблюдавани продължителни животозастрашаващи анафилактикоидни реакции по време на лечение за десенсибилизация с отрова на ципокрили насекоми (пчели, оси). ACE инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при алергични пациенти, лекувани с десенсибилизация, и да се избягват при индивиди в процеса на имунотерапия с отрова. Такива реакции обаче могат да бъдат предотвратени чрез временно спиране на ACE инхибитора поне 24 часа преди началото на десенсибилизацията при пациенти, нуждаещи се както от ACE инхибитори, така и от десенсибилизация.

Анафилактикоидни реакции по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL)

В редки случаи при пациенти, приемащи ACE инхибитори по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат, са наблюдавани животозастрашаващи анафилактикоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез временно прекратяване на лечението с ACE инхибитор преди всяка афереза.

Пациенти на хемодиализа

При пациенти, диализирани с мембрани с висока скорост на потока (high flux) (например AN 69®) и едновременно лекувани с ACE инхибитор, се съобщава за възникване на анафилактикоидни реакции. При такива пациенти трябва да се разгледа използването на различен вид диализна мембрана или на антихипертензивно лекарство от различен клас.

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм като цяло не се влияят от лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това употребата на това лекарство не се препоръчва.

Бременност

ACE инхибитори не трябва да се започват по време на бременност. Освен когато продължаването на лечението с ACE инхибитор се счита за жизнено важно, пациенти, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се установи бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е необходимо да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).



Свързани с индапамид:

Чернодробна енцефалопатия

При увредена чернодробна функция тиазидните диуретици и техните аналози могат да причинят чернодробна енцефалопатия. В такъв случай приемането на диуретика веднага трябва да се преустанови.

Фоточувствителност:

Случаи на реакции на фоточувствителност са съобщени при тиазиди и тиазидни производни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се появят реакции на фоточувствителност, се препоръчва прекратяване на лечението. Ако повторното приемане на диуретика се счита за необходимо, се препоръчва изложените на светлина части на тялото да бъдат защитени от слънце или изкуствени UVA.

Специални предпазни мерки при употреба

Общи за периндоприл и индапамид

Бъбречна недостатъчност

При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) лечението е противопоказано.

При пациенти с хипертония и без предшестваща проява на бъбречни увреждания и при които бъбречните кръвни изследвания показват функционална бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се прекрати и по възможност да се продължи с по-ниска доза или само с една от съставките. При такива пациенти медицинското наблюдение трябва да включва често контролиране на стойностите на креатинина и калия две седмици след началото на лечението, а 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 бъбречните артерии. Лекарството обичайно не се препоръчва в случай на двустранна стеноза на бъбречните артерии или единствен функциониращ бъбрек.

Хипотония и загуба на вода и електролити

При наличие на загуба на натрий съществува риск от внезапна хипотония (особено при индивиди със стеноза на бъбречните артерии). Поради това е необходимо системно наблюдение за клинични признаци на загуба на вода и електролити, които биха могли да се появят вследствие на интеркурентна диария или повръщане. При такива пациенти редовно трябва да се контролират електролитите в серума. Значителната хипотония може да наложи включване на венозна инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид.

Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението. След възстановяване на достатъчен кръвен обем и кръвно налягане лечението може да започне отново с по-ниска доза или само с една от съставките.

Серумен калий

Комбинацията на периндоприл и индапамид не може да предотврати настъпването на хипокалиемия, особено при диабетици или пациенти с бъбречна недостатъчност. Както при всички антихипертензивни средства, съдържащи диуретик, редовно трябва да се контролира серумното ниво на калия.

Помощни вещества

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълна лактоза, дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



Свързани с периндоприл

Кашлица

При използване на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се съобщава за суха кашлица. Тя се характеризира със своята упоритост и с нейното изчезване след прекратяване на лечението. При появата на този симптом трябва да се има предвид ятрогенна етиология. В случай, че се предпочита предписването на ACE инхибитор, то продължаването на това лечение при появата на кашлица трябва да се преоцени.

Педиатрична популация

Ефективността и безопасността на периндоприл при самостоятелното му или комбинирано прилагане при деца и юноши не са проучени.

Риск от артериална хипотония и/или бъбречна недостатъчност (в случаите на сърдечна недостатъчност, загуба на вода и електролити и т.н.)

Значително стимулиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон се наблюдава особено по време на голяма загуба на вода и електролити (стриктна безсолна диета или продължително диуретично лечение), при пациенти с ниско изходно артериално налягане, в случаи на стеноза на бъбречните артерии, застойна сърдечна недостатъчност или цироза с отоци и асцит. Следователно блокирането на тази система с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим може да предизвика, особено по време на първото приемане на лекарството 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, макар и рядко, подобно състояние настъпва остро и по различно време в хода на лечението.

При такива случаи лечението трябва да започва с по-ниски дози, които постепенно да се увеличават.

Пациенти в старческа възраст

Преди началото на лечението трябва да се изследват бъбречната функция и серумният калий. Началната доза трябва впоследствие 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 хипотония.

Атеросклероза

Риск от хипотония съществува при всички пациенти, но особено внимание трябва да се отделя на пациенти с исхемична болест на сърцето или циркулаторна недостатъчност на мозъка. При такива случаи лечението следва да започне с ниска доза.

Реноваскуларна хипертония

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

Ако периндоприл/индапамид се предпише на пациенти с установена или подозирана стеноза на бъбречните артерии, лечението трябва да се започне в болнични условия с ниска доза, а бъбречната функция и серумният креатинин трябва да бъдат проследявани, тъй като някои пациенти развиват функционална бъбречна недостатъчност, която претърпява обратно развитие след спиране на лечението.

Сърдечна недостатъчност/тежка сърдечна недостатъчност



При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (IV степен) лечението трябва да започва под лекарско наблюдение и с ниска начална доза. Лечението с бета-блокери при хипертоници с коронарна недостатъчност не трябва да се спира: ACE инхибиторът би трябвало да се прибави към бета-блокера.

Диабетици

При пациенти с инсулино-зависим захарен диабет (спонтанна тенденция към повишени стойности на серумния калий) лечението трябва да започне под лекарско наблюдение с ниска начална доза. През първия месец от лечението с ACE инхибитори на диабетици, които приемат перорални антидиабетни препарати или инсулин, трябва да се извършва редовен контрол на гликемията (вж. точка 4.5).

Етнически различия

Подобно на останалите ACE инхибитори, периндоприл може да бъде по-малко ефективен за намаляване на кръвното налягане при чернокожи, отколкото при нечернокожи, вероятно поради преобладаването на по-ниски ренинови нива сред чернокожата популация от хипертоници.

Хирургична интервенция/анестезия

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да предизвикат хипотония при анестезия, особено когато използваният анестетик е с потенциално хипотензивно действие. По тази причина се препоръчва приемането на ACE инхибитори с продължително действие, какъвто е и периндоприл, по възможност да се прекъсне един ден преди хирургичната намеса.

Аортна стеноза или стеноза на митралната клапа/хипертрофична кардиомиопатия

При пациенти с обструкция на изходния тракт на лявата камера ACE инхибиторите трябва да се употребяват с повишено внимание.

Чернодробна недостатъчност

Рядко ACE инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. При пациенти, получаващи ACE инхибитори, които развият жълтеница или изразено повишаване на чернодробните ензими, ACE инхибиторът трябва да бъде спрян и да се проведе подходящо медицинско наблюдение (вж. точка 4.8).

Хиперкалиемия

Повишаване на серумния калий се наблюдава при някои пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително периндоприл. Рискните фактори за развитие на хиперкалиемия включват пациенти с бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, старческа възраст (> 70 години), захарен диабет, утежняващи събития, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или пациенти, приемащи други лекарства, свързани с повишение на серумния калий (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен още като триметоприм/сулфаметоксазол, други ACE инхибитори, антагонисти на ангиотензин II-рецепторите, ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС, имunosupресивни средства, като циклоспорин или такролимус, триметоприм). Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, могат да доведат до значимо повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални, аритмии. Ако едновременната употреба на гореспоменатите вещества се счита за подходяща, те трябва да бъдат използвани с повишено внимание и при често контролиране на серумния калий (вж. точка 4.5).



Свързани с индапамид:

Водно-електролитен баланс

Серумен натрий

Трябва да се изследва преди започване на лечението, а след това подлежи на редовен контрол. Всяка диуретична терапия може да предизвика понижаване на серумния натрий, което може да има сериозни последици. Понижаването на натрия може в началото да протече безсимптомно и затова е необходимо редовно да се изследва. Контролът трябва да бъде по-чест при пациенти в старческа възраст и при лица с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9).

Серумен калий

Голям риск при лечение с тиазидни диуретици и техните аналози е загубата на калий и хипокалиемията. Рискът от поява на понижени стойности на серумния калий ($< 3.4 \text{ mmol/l}$) трябва да се предотвратява при високорискови групи пациенти, като тези в старческа възраст и/или с недохранване, независимо дали получават повече от едно лекарствено средство, пациенти с цироза с отоци и асцит, коронарно болни и пациенти със сърдечна недостатъчност. При такива случаи хипокалиемията повишава миокардната токсичност на сърдечните гликозиди и риска от ритъмни нарушения.

Рискови са и пациенти с удължен QT-интервал, независимо дали е от конгенитален или ятрогенен произход. Хипокалиемията, както и брадикардията, са предразполагащи фактори за настъпване на тежки ритъмни нарушения, особено на *torsades de pointes*, които могат да бъдат фатални.

При всички посочени случаи е необходимо по-често проследяване на стойностите на серумния калий. Първото изследване на серумния калий следва да се извърши през първата седмица след началото на терапията.

Ако се установят ниски стойности на калия, те трябва да бъдат коригирани.

Серумен калций

Тиазидните диуретици и техните аналози могат да намалят уринната екскреция на калция и да предизвикат умерено и преходно повишаване на серумния калций. Значително повишеният серумен калций може да бъде израз на недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. При такива случаи лечението трябва да се спре преди изследването на паратиреоидната функция.

Кръвна захар

Контролът на кръвната захар е важен при диабетици, особено при наличие на хипокалиемия.

Пикочна киселина

При пациенти с хиперурикемия може да се повиши рискът от подагрозни пристъпи.

Бъбречна функция и диуретици

Тиазидните диуретици и техните аналози са напълно ефективни само при нормална или леко нарушена бъбречна функция (серумен креатинин по-нисък от около 25 mg/l , т.е. $220 \text{ } \mu\text{mol/l}$ за възрастни). При пациенти в старческа възраст стойностите на серумния креатинин трябва да бъдат коригирани според възрастта, телесното тегло и половата принадлежност на пациента по формулата на Cockcroft:

$cl_{cr} = (140 - \text{възраст}) \times \text{телесно тегло} / 0,814 \times \text{серумен креатинин}$,

където: възрастта е изразена в години,

телесното тегло – в kg,

серумният креатинин – в $\mu\text{mol/l}$



Тази формула е подходяща за мъже в старческа възраст и трябва да бъде адаптирана за жени чрез умножаване на получения резултат $\times 0,85$.

Хиповолемията, появила се в резултат на загубата на вода и натрий, причинена от диуретика в началото на лечението, води до понижаване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на уреята и креатинина. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност не води до нежелани последствия при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.

Спортисти

Спортистите трябва да знаят, че този продукт съдържа активно вещество, което може да доведе до положителна допинг-проба.

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарства, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Макар че индапамид е сулфонамид, досега се съобщава само за отделни случаи на остра закритоъгълна глаукома при употреба на индапамид. Симптомите включват намаляване на зрителната острота или болка в очите, които обикновено настъпват няколко часа или седмици след приема на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до перманентна загуба на зрението. Първичното лечение включва възможно най-бързо прекратяване приема на лекарството. Ако вътреочното налягане не може да бъде контролирано, може да се наложи спешно медикаментозно или оперативно лечение. Рисковите фактори за поява на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин (вж. точка 4.8).

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Общи за периндоприл и индапамид

Комбинации, които не се препоръчват

Литий: по време на едновременно приложение на литиеви препарати и АСЕ инхибитори се наблюдават обратимо повишение на литиевите концентрации и токсични реакции. Употребата на периндоприл в комбинация с индапамид и литиеви препарати не се препоръчва, но ако комбинацията е наложителна, трябва да се извършва внимателно контролиране на серумния литий (вж. точка 4.4).

Комбинации, изискващи специално внимание

- **Баклофен:** Засилване на антихипертензивния ефект. Контролиране на кръвното налягане и при нужда корекция на дозата на антихипертензивното средство.
- **Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) (включително аспирин > 3 g/ден):** когато АСЕ инхибитори се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дозировки, COX-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 възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с лоша предшестваща бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани и трябва да се предвиди контролиране на бъбречната функция в началото на комбинираното лечение, а след това – периодически.

Комбинации, които изискват внимание



- **Антидепресанти от имипраминовата група (трициклични), невролептици:** засилване на антихипертензивния ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).
- **Кортикостероиди, тетракозактид:** отслабване на антихипертензивния ефект (задържане на соли и вода, дължащо се на кортикостероидите).
- **Други антихипертензивни лекарства:** употребата на други антихипертензивни лекарствени продукти с периндоприл/индапамид би могла да доведе до допълнителен антихипертензивен ефект.

Свързани с периндоприл

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 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 увеличат честотата на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, антагонисти на ангиотензин-II рецепторите, НСПВС, хепарин, имунопотискащи средства, като циклоспорин или такролимус, триметоприм. Комбинацията от тези лекарства увеличава риска от хиперкалиемия.

Комбинации, които са противопоказани (вж. точка 4.3)

- **Алискирен:** При пациенти с диабет или нарушена бъбречна функция се увеличава риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност.
- **Екстракорпорални лечения:** екстракорпорални лечения, водещи 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 декстранов сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактични реакции (вж. точка 4.3). При необходимост от подобно лечение трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани или на антихипертензивно средство от друг клас.
- **Сакубитрил/валсартан:** едновременната употреба на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказна, тъй като едновременното инхибиране на неприлизин и АСЕ инхибитори може да повиши риска от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза периндоприл. Лечението с периндоприл не трябва да започва преди да са изминали 36 часа след приемане на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Комбинации, които не се препоръчват

- **Алискирен:** при пациенти без диабет или нарушена бъбречна функция се увеличава риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност (вж. точка 4.4)
- **Комбинирано лечение с АСЕ инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер:** в литературата се съобщава, че при пациенти с установено атеросклеротично заболяване, сърдечна недостатъчност или диабет с крайно органно увреждане комбинираното лечение с АСЕ инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер е свързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на един от тях.



ангиотензин-алдостерон-действащ агент. Двойното блокиране (напр. чрез комбиниране на АСЕ инхибитор с антагонист на ангиотензин-II рецепторите) трябва да се ограничава само до отделни случаи с непосредствено наблюдение на бъбречната функция, серумния калий и кръвното налягане (вж. точка 4.4).

- **Естрамустин:** риск от увеличаване на нежеланите реакции, като ангионевротичен оток (ангиоедем).
- **Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол):** пациенти, приемащи едновременно ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) може да са с повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).
- **Калий-съхраняващи диуретици (напр. Триамтерен, амилорид...), калий (соли):** Хиперкалиемия (потенциално фатална), особено съвместно с бъбречна недостатъчност (адитивен хиперкалиемичен ефект). Комбинирането на периндоприл с гореспоменатите лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако въпреки това е показана комбинирана употреба, тя трябва да се провежда внимателно и с редовно наблюдение на серумния калий. За употреба на спиронолактон при сърдечна недостатъчност вж. точка „Комбинации, изискващи специално внимание“.

Комбинации, изискващи специално внимание

- **Противодиабетни средства (инсулин, орални хипогликемични агенти):** Епидемиологични проучвания предполагат, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и противодиабетни продукти (инсулин, орални хипогликемични агенти) може да доведе до засилен ефект на намаляване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Това явление изглежда е по-вероятно да възникне през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречна недостатъчност.
- **Калий-несъхраняващи диуретици:** Пациентите, приемащи диуретици, и особено онези със загуба на обем и/или соли могат да почувстват прекомерно понижаване на кръвното налягане след започване на лечение с АСЕ инхибитор. Възможността за хипотонични ефекти може да се намали чрез спиране на диуретика или чрез увеличаване на обема или приема на соли преди началото на лечение с ниски и постепенно нарастващи дози периндоприл.

При артериална хипертония, когато предишно лечение с диуретик може да е причинило загуба на соли/обем, трябва или преди започването на АСЕ инхибитора да се спре диуретикът (в такъв случай впоследствие може повторно да се въведе калий-несъхраняващ диуретик), или приемът на АСЕ инхибитор да се започне с ниска доза и прогресивно да нараства.

При конгестивна сърдечна недостатъчност, лекувана с диуретик, приемът на АСЕ инхибитор трябва да започне с много ниска доза, по възможност след намаляване на дозата на свързания калий-несъхраняващ диуретик.

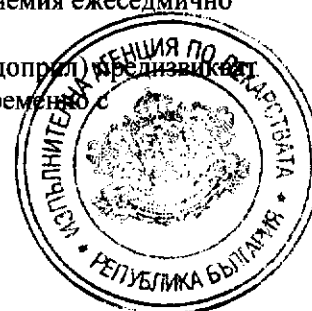
Във всички случаи трябва да се наблюдава бъбречната функция (нивата на креатинин) през първите няколко седмици на лечението с АСЕ инхибитор.

- **Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон):** С еплеренон или спиронолактон в ниски дози от 12,5 до 50 mg на ден и с АСЕ инхибитори в ниски дози: При лечение на сърдечна недостатъчност от клас II-IV (NYHA) с фракция на изтласкване < 40% и предишно лечение с АСЕ инхибитори и бримкови диуретици съществува риск от потенциално фатална хиперкалиемия, особено при неспазване на предписаните препоръки за тази комбинация.

Преди да започне комбинираното лечение, проверете отсъствието на хиперкалиемия и нарушена бъбречна функция.

Препоръчва се непосредствено наблюдение за калиемия и креатининемия ежеседмично през първия месец от лечението и ежеседмично впоследствие.

- **Рацекадотрил:** известно е, че АСЕ инхибиторите (напр. периндоприл) предизвикват ангиоедем. Този риск може да се увеличи, когато се използва едновременно с рацекадотрил (лекарство, използвано срещу диария).



- **mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус):** при пациенти, провеждащи едновременно лечение с mTOR инхибитори може да има повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Комбинации, които изискват внимание

- **Антихипертензивни средства и вазодилататори:** Едновременната употреба на тези вещества може да увеличи хипотоничното действие на периндоприл. Комбинирането с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.
- **Алопуринол, цитостатични или имunosупресивни продукти, кортикостероиди за системна употреба или прокаинамид:** едновременното приложение с ACE инхибитори може да доведе до засилен риск от левкопения.
- **Анестетици:** ACE инхибиторите могат да засилят хипотензивните ефекти на някои анестетици.
- **Диуретици (тиазидни или бримкови):** предшестващото лечение с диуретици във високи дози може да доведе до дехидратация и до риск от хипотония, когато се започне лечение с периндоприл.
- **Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):** Повишен риск от ангиоедем поради отслабеното от глиптина действие на дипептидил пептидаза IV (DPP_IV) при пациенти, едновременно лекувани с ACE инхибитор.
- **Симпатикомиметици:** Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивното действие на ACE инхибиторите.
- **Златни препарати:** има редки съобщения за нитритидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти, провеждащи лечение с инжекционни златни препарати (натриев ауротиомалат) едновременно с ACE инхибитор, включително периндоприл.

Свързани с индапамид

Комбинации, изискващи специално внимание

- **Лекарствени средства, предизвикващи torsades de pointes:** поради риска от хипокалиемия индапамид трябва да се прилага с повишено внимание, когато се комбинира с лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes, напр. клас IA антиаритмични средства (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид); клас III антиаритмични средства (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилим, соталол); някои невролептици (хлорпромазин, циамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд), бутирофеноли (дроперидол, халоперидол), други нарколептици (пимозид); други субстанции, като напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, i.v. еритромицин, халофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, i.v. винкамин, метадон, астемизол, терфенадин. Превенция на хипокалиемията и при нужда контрол на QT-интервала.
- **Калий-понижаващи средства:** амфотерицин В (i.v. приложение), глюкокортикоиди и минералкортикоиди (системно приложение), тетракозактид, лаксативни средства със стимулиращо действие: повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект). Контрол и при нужда корекция на калиемията; специално внимание се изисква в случаите на лечение със сърдечни гликозиди. Трябва да се използват лаксативни средства без стимулиращо действие.
- **Сърдечни гликозиди:** Хипокалиемията благоприятства токсичните ефекти на сърдечните гликозиди. Трябва да се контролират калият и ЕКГ и при нужда да се направи преоценка на лечението.
- **Алопуринол:** комбинираното лечение с индапамид може да увеличи честотата на реакции на свръхчувствителност към алопуринол.



Комбинации, които изискват внимание

- **Метформин:** лактатна ацидоза, дължаща се на метформин, причинена от евентуална функционална бъбречна недостатъчност във връзка с употреба на диуретици и особено бримкови диуретици. Да не се употребява метформин, ако плазменият креатинин превишава 15 mg/l (135 μ mol/l) при мъже и 12 mg/l (110 μ mol/l) при жени.
- **Йод-съдържащи контрастни средства:** в случай на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от поява на остра бъбречна недостатъчност, особено при използването на високи дози йод-съдържащи контрастни средства. Трябва да се проведе рехидратация още преди въвеждането на йод-съдържащия продукт.
- **Калций (соли):** риск от хиперкалциемия поради повишение на калция във връзка с понижената бъбречна екскреция на калций.
- **Циклоспорин:** риск от повишаване на серумния креатинин без промяна в плазмените концентрации на циклоспорина, дори при отсъствие на загуба на соли и вода.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Предвид ефектите на всяко едно от веществата в този комбиниран лекарствен продукт върху бременността и кърменето, периндоприл/индапамид не се препоръчва през първия триместър на бременността. Периндоприл/индапамид е противопоказан през втория и третия триместър на бременността.

Периндоприл/индапамид е противопоказан по време на кърмене. Трябва да се прецени дали да се преустанови кърменето, или приема на периндоприл/индапамид, като се вземе предвид значението на терапията за майката.

Бременност

Свързано с периндоприл:

Употребата на АСЕ инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ инхибитори е противопоказана през 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск след АСЕ инхибиторна експозиция през първото тримесечие на бременността нямат окончателен характер; слабо повишаване на риска обаче не може да бъде изключено. Освен когато продължаването на АСЕ инхибиторното лечение се счита за съществено, пациенти планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е необходимо, да се започне алтернативна терапия.

За АСЕ инхибиторната експозиция през второто и третото тримесечие се знае, че предизвиква фетотоксични ефекти при хора (намалена бъбречната функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатални токсични ефекти (бъбречна недостатъчност, хипотензия, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Когато има данни за АСЕ инхибиторна експозиция от второто тримесечие на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотензия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Свързано с индапамид:

Липсват или има ограничени данни (по-малко от 300 завършили бременности) от употребата на индапамид при бременни жени.

Продължителната тиазидна експозиция през третото тримесечие на бременността може да намали плазменния обем в майчиния организъм, както и утероплацентарния кръвоток, което



може да предизвика фето-плацентарна исхемия и забавяне на растежа на плода. Освен това, има редки съобщения за хипогликемия и тромбоцитопения при новороденото след експозиция близо до термина.

Проучванията при животни не показват преки или косвени действия по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Периндоприл/индапамид е противопоказан по време на кърмене.

Свързано с периндоприл:

Тъй като налични данни по отношение на употребата на периндоприл по време на кърмене, периндоприл не се препоръчва и за това по време на кърмене се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност, особено когато се касае за новородени или недоносени бебета.

Свързани с индапамид:

Няма достатъчно информация за екскретирането на индапамид или метаболитите му в човешкото мляко. Индапамид има тясно сходство с тиазидните диуретици, които по време на кърмене са свързани с намаление или даже потискане на секрецията на мляко. Биха могли да се появят свръхчувствителност към производни на сулфонамидите и хипокалиемия.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачета.

Индапамид е противопоказан по време на кърмене.

Фертилитет

Общо за периндоприл и индапамид

Проучванията за репродуктивна токсичност не показват влияние върху фертилитета при женски и мъжки плъхове (вж. точка 5.3). Не се очаква влияние върху фертилитета при хора.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Свързани с периндоприл, индапамид и периндоприл/индапамид:

Двете активни вещества, самостоятелно или в комбинацията периндоприл/индапамид, не оказват влияние върху способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти могат да настъпят индивидуални реакции, свързани с ниско кръвно налягане, особено в началото на лечението или при комбиниране с други антихипертензивни средства. В резултат на това може да се наруши способността за шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

а. Обобщен профил на безопасността

Приложението на периндоприл инхибира ренин-ангиотензин-алдостероновата система и води до тенденция към ограничаване на калиевата загуба, предизвикана от индапамид.

Два процента от пациентите, лекувани с периндоприл/индапамид 2 mg/0,625mg и 4 mg/1,25 mg, получават хипокалиемия (серумен калий < 3,4 mmol/l).

Най-често съобщаваните нежелани реакции при периндоприл и индапамид, приемани поотделно са: намален апетит, замаяност, главоболие, парестезия, световъртеж, диспнея, зрителни нарушения, шум в ушите, хипотония, кашлица, диспнея, коремни болки.



епигастрални болки, запек, диария, диспепсия, гадене, повръщане, сухота в устата, сърбеж, обрив, макулопапулозен обрив, мускулни спазми, астения.

б. Табличен списък на нежеланите реакции

Следващите нежелани реакции са наблюдавани по време на клинични изпитвания и/или постмаркетингова употреба и са подредени по следната честота:

Много чести (> 1/10);

Чести (> 1/100 до < 1/10);

Нечести (> 1/1000 до < 1/100);

Редки (> 1/10 000 до < 1/1000);

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 инфестации	Ринит	Много редки	-
Нарушения на кръвоносната и лимфна система	Еозинофилия	Нечести*	-
	Агранулоцитоза (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	-
	Ензим-специфична хемолитична анемия	Много редки	Много редки
	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (реакции, основно дерматологични, при пациенти с предразположение към алергични и астматични реакции)	-	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Чести	-
	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	Нечести*	-
	Хиперкалиемия, обратима при спиране (вж. точка 4.4)	Нечести*	-
	Хипонатриемия (вж. точка 4.4)	Нечести*	С неизвестна честота
	Хиперкалиемия	-	Редки
	Хипокалиемия с особено сериозно понижаване на нивата на калия при някои рискови групи (вж. точка 4.4)	-	С неизвестна честота
Психични нарушения	Промяна на настроението	Нечести	-
	Разстройства на съня	Нечести	-
	Объркване	Много редки	-
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести	-
	Главоболіе	Чести	Редки
	Парестезия	Чести	Редки
	Световъртеж	Чести	Редки
	Дисгезия	Чести	Редки
	Сънливост	Нечести*	С неизвестна честота
	Синкоп	Нечести*	С неизвестна честота



			честота
	Възможен инсулт вследствие на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Възможност за възникване 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
	Късогледство	-	С неизвестна честота
	Замъглено зрение	-	С неизвестна честота
	Хороидален излив	-	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	Чести	-
Сърдечни нарушения	Сърцебиене	Нечести*	-
	Тахикардия	Нечести*	-
	Ангина пекторис (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Аритмия (включително брадикардия, вентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждене)	Много редки	Много редки
	Инфаркт на миокарда вероятно вторичен в следствие на тежка хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	<i>Torsades de pointes</i> (потенциално фатални) (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Хипотония (и свързан с нея ефекти) (вж. точка 4.4)	Чести	Много редки
	Васкулит	Нечести*	-
	Феномен на Рейно	С неизвестна честота	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица (вж. точка 4.4)	Чести	-
	Диспнея	Чести	-
	Бронхоспазм	Нечести	-
	Еозинофилна пневмония	Много редки	-
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Чести	-
	Епигастриална болка	Чести	-
	Запек	Чести	Редки
	Диария	Чести	-
	Диспепсия	Чести	-
	Гадене	Чести	Редки
	Повръщане	Чести	Нечести
	Сухота в устата	Чести	Редки
	Панкреатит	Много редки	Много редки
Хепато-билиарни	Хепатит (вж. точка 4.4)	Много редки	С неизвестна честота



нарушения			честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус	Чести	-
	Обрив	Чести	-
	Макулопапулозен обрив	-	Чести
	Уртикария (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки
	Ангиедем (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки
	Пурпура	-	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести	-
	Реакции на фотосенсибилизация	Нечести*	С неизвестна честота
	Пемфигиoid	Нечести*	-
	Влошаване на псориазис	Редки*	-
	Еритема мултиформе	Много редки	-
	Токсична епидермална некролиза	-	Много редки
	Синдром на Стивън-Джонсън	-	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Чести	-
	Възможно влошаване на вече съществуващ остър дисеминиран лупус еритематозус	-	Нечести
	Артралгия	Нечести*	-
	Миалгия	Нечести*	-
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	Нечести	Много редки
	Остра бъбречна недостатъчност	Много редки	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	-
	Болка в гърдите	Нечести*	-
	Неразположение	Нечести*	-
	Периферен оток	Нечести*	-
	Пирексия	Нечести*	-
	Умора	-	Редки
Изследвания	Повишена кръвна урея	Нечести*	-
	Повишен кръвен креатинин	Нечести*	-
	Повишен кръвен билирубин	Редки	-
	Повишени чернодробни ензими	Редки	С неизвестна честота
	Понижен хемоглобин и хематокрит (вж. точка 4.4)	Много редки	С неизвестна честота
	Повишена кръвна захар	-	С неизвестна честота
	Повишена пикочна киселина в кръвта	-	С неизвестна честота
	Удължен QT интервал в ЕКГ (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и процедурни усложнения	Падане	Нечести*	-

*Честотата е изчислена от клинични изпитвания за нежелани реакции, установени чрез спонтанно съобщаване.



Съобщени са случаи на Синдром на неправилна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH) при употребата на други ACE инхибитори. SIADH може да се счита като много рядко, но възможно усложнение, свързано с лечение с ACE инхибитор, включително периндоприл.

За случай на хороидален излив с дефект на зрителното поле се съобщава след употреба на тиазиди и тиазид-подобни диуретици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени 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 националната система за съобщаване на Изпълнителната агенция по лекарствата.

Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

Най-вероятната нежелана реакция в случаите на предозиране е хипотонията, понякога придружена от гадене, повръщане, крампи, виене на свят, сънливост, психическа обърканост, олигурия, която може да прогресира до анурия (поради хиповолемия). Могат да настъпят нарушения на водно-електролитния баланс (хипонатриемия, хипокалиемия).

Лечение

Началните мерки, които трябва да се вземат, включват бързо елиминиране на погълнатия продукт(и) посредством стомашна промивка и/или прилагане на активен въглен, след което възстановяване на водно-електролитния баланс до нормално състояние в специализирано лечебно заведение.

При настъпване на значителна хипотония, пациентът трябва да бъде поставен легнал по гръб, като главата е в по-ниско положение. Ако е необходимо, може да се направи i.v. инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид или да се приложи друг метод на обемно заместване. Периндоприлат, активната форма на периндоприл, е диализируем (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: периндоприл и диуретици, АТС код: C09BA04

Периндоприл/индапамид е комбинация от терт-бутиламинов периндоприл, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, и индапамид, хлорсулфамоилов диуретик.

Фармакологичните му свойства произтичат от тези на всеки компонент поотделно и допълнително от тези дължащите се на адитивния синергизъм в резултат от комбинирането на двете активни вещества.

Механизъм на действие



Свързан с периндоприл/индапамид:

Комбинацията периндоприл/индапамид води до адитивен синергизъм на антихипертензивните ефекти на двата компонента.

Свързани с периндоприл:

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II, вазоконстрикторно вещество; ензимът допълнително стимулира секрецията на алдостерон от кората на надбъбречните жлези и стимулира разграждането на брадикинин, вазодилаторно вещество, до неактивни хептапептиди.

Това води до:

- намаляване на алдостероновата секреция,
- увеличаване на плазмената ренинова активност, тъй като алдостеронът не може да осъществява отрицателна обратна връзка,
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление чрез действие, предимно върху мускулното и бъбречното съдово русло, без придружаваща задръжка на соли и течности или рефлексна тахикардия при хронично лечение.

Антихипертензивното действие на периндоприл се проявява и при пациенти с ниска или нормална ренинова концентрация.

Периндоприл оказва своето действие чрез активния си метаболит периндоприлат. Другите метаболити са неактивни.

Периндоприл намалява работата на сърцето:

- чрез съдоразширяващ ефект върху вените, вероятно предизвикан от промени в метаболизма на простагландините: понижаване на преднатоварването,
- чрез намаляване на общото периферно съпротивление: понижаване на следнатоварването.

Проучвания, проведени при пациенти със сърдечна недостатъчност, показват:

- понижаване на наляганята на пълнене на лявата и дясната камера,
- понижаване на общото периферно съдово съпротивление,
- нарастване на сърдечния дебит и подобряване на сърдечния индекс,
- нарастване на регионалния мускулен кръвоток.

Подобряват се и показателите на работната проба.

Свързани с индапамид:

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

Фармакодинамични ефекти

Свързани с периндоприл/индапамид:

При пациенти с хипертония, независимо от възрастта им, периндоприл/индапамид упражнява дозо-зависим антихипертензивен ефект върху диастолното и систолното артериално налягане в легнало или изправено положение на тялото. Този антихипертензивен ефект продължава 24 часа. Понижаването на кръвното налягане се постига за по-малко от един месец без прояви на тахифилаксия; спирането на лечението не води до феномен на отнемане. Клинични опити са показали, че едновременното приложение на периндоприл и индапамид води до антихипертензивни ефекти със синергичен характер спрямо ефекта на всеки от тези лекарствени продукти, приложени поотделно.



Само за таблетките периндоприл/индапамид 2 mg/0,625 mg

Ефекта на нискодозовата комбинация периндоприл/индапамид 2 mg/0,625 mg върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност, не е проучван.

PICXEL е мултицентрово, рандомизирано, двойносляпо активно контролирано ехокардиографско проучване, оценяващо ефекта от комбинацията периндоприл/индапамид при левокамерна хипертрофия (ЛКХ) спрямо монотерапия с еналаприл.

При PICXEL хипертоници с ЛКХ (дефинирана като лявокамерен мас-индекс (ЛКХИ) $> 120 \text{ g/m}^2$ при мъже и $> 100 \text{ g/m}^2$ при жени) са били рандомизирани или с периндоприл терт-бутиламин 2 mg и индапамид 0,625 mg, или с еналаприл 10 mg веднъж дневно за период на лечение от една година. Дозата е била адаптирана в зависимост от контрола на кръвното налягане, до 8 mg периндоприл терт-бутиламин и индапамид 2,5 mg или еналаприл 40 mg веднъж дневно. Само 34% от пациентите са останали на лечение с периндоприл терт-бутиламин 2 mg и индапамид 0,625 mg (срещу 20% с еналаприл 10 mg).

В края на лечението ЛКХИ е намалял значително повече в групата на лекуваните с периндоприл/индапамид (-10.1 g/m^2) спрямо групата, лекувана с еналаприл (-1.1 g/m^2) при цялата популация от рандомизирани пациенти. Промяната в междугруповата разлика на ЛКХИ е -8.3 [95% CI $(-11.5, -5.0)$, $p < 0.0001$]. По-добър ефект в ЛКХИ е достигнат с по-високи дози периндоприл/индапамид от тези, одобрени за този лекарствен продукт.

По отношение на кръвното налягане оценените средни междугрупови разлики в рандомизираната популация са -5.8 mm Hg [95% CI $(-7.9, -3.7)$, $p < 0.0001$] съответно за систолното кръвно налягане и -2.3 mm Hg [95% CI $(-3.6, -0.9)$, $p = 0.0004$] за диастолното, в полза на групата с периндоприл/индапамид.

Свързани с периндоприл:

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония: лека до умерена или тежка.

Понижаване на диастолното и систолното артериално налягане се наблюдава при легнало и изправено положение на тялото.

Антихипертензивното действие след прием на единична доза достига максимума си след 4 до 6 часа и продължава над 24 часа.

Наблюдава се висока степен на остатъчно блокиране на ангиотензин-конвертиращия ензим 24 часа след приема, приблизително 80%.

При пациенти с терапевтичен отговор нормализирането на кръвното налягане се постига след един месец и се задържа без поява на тахифилаксия.

Спирането на лечението не води до ефект на отнемане върху хипертонията.

Периндоприл има съдоразширяващи свойства и възстановява еластичността на големите артерии, коригира хистоморфометричните промени в резистивните артерии и води до намаляване на левокамерната хипертрофия.

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

Комбинирането на инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим с тиазиден диуретик намалява риска от хипокалиемия, свързан със самостоятелната употреба на диуретика.

Свързани с индапамид:

Монотерапията с индапамид оказва антихипертензивен ефект с 24-часова продължителност.

Този ефект се проявява в дози, оказващи минимално диуретично действие.

Антихипертензивното действие е пропорционално на подобрението на артериалния комплайънс и на понижението на общото и артериоларното периферно съдово съпротивление. Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.



При надвишаване на дозата на тиазидните диуретици или техните аналози антихипертензивният ефект достига плато, докато нежеланите реакции продължават да нарастват. Ако лечението е неефективно, дозата не трябва да се увеличава. Допълнително, в краткосрочни, средносрочни и дългосрочни изпитвания при хипертоници, се установява, че индапамид:

- не оказва влияние върху метаболизма на липидите, триглицеридите, LDL – холестерола и HDL - холестерола,
- не оказва влияние върху метаболизма на въглехидратите, даже и при хипертоници с диабет.

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

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (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 мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. 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 смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците 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 (Клинично проучване, проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) 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 неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в плацебо-групата, 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.

5.2. Фармакокинетични свойства

Свързани с периндоприл/индапамид:

Едновременното прилагане на периндоприл и индапамид не променя техните фармакокинетични свойства в сравнение със самостоятелното им приложение.

Свързани с периндоприл:

Абсорбция и бионаличност

След перорален прием периндоприл се резорбира бързо и пикови концентрации се достигат в рамките на 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час. Тъй като приемането на храна понижава превръщането в периндоприлат, а оттам и бионаличността, периндоприл трябва да се приема перорално като еднократна дневна доза сутрин преди хранене.



Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързването с плазмените протеини на периндоприлат е 20%, главно с ангиотензин-конвертиращия ензим, но е независимо от концентрацията.

Биотрансформация

Периндоприл е лекарствен прекурсор. Двадесет и седем процента от приетото количество периндоприл достигат до кръвообращението под формата на активния метаболит периндоприлат. В допълнение към активното вещество периндоприлат, периндоприл дава още пет метаболита, всичките неактивни. Пикови плазмени концентрации на периндоприлат се достигат в рамките на 3 до 4 часа.

Елиминиране

Периндоприлат се елиминира с урината и терминалният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, в резултат на което равновесни концентрации се достигат в рамките на 4 дни.

Линейност/нелинейност

Демонстрирана е линейна зависимост между приетата доза периндоприл и плазмената експозиция.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Елиминирането на периндоприлат се понижава при пациенти в старческа възраст и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

При бъбречна недостатъчност е желателна корекция на дозата, в зависимост от степента на нарушението (креатининовия клирънс).

В случай на диализа

Диализният клирънс на периндоприлат е равен на 70 ml/min.

Пациенти с цироза

Кинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на майчината молекула е намален наполовина. Въпреки това количеството на образувания периндоприлат не намалява и следователно не се налага съобразяване на дозирането (вж. точки 4.2 и 4.4).

Свързани с индапамид:

Абсорбция

Индапамид се резорбира бързо и напълно в храносмилателния тракт.

Пиковата плазмена концентрация се достига при хора приблизително един час след перорален прием на продукта.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е 79%.

Биотрансформация и елиминиране

