

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Perindopril KRKA 2 mg/0,625 mg tablets
Периндоприл KRKA 2 mg/0,625 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*) еквивалентен на 1,67 mg периндоприл (*perindopril*) и 0,625 mg индапамид (*indapamide*).

Помощни вещества:

Всяка таблетка съдържа 33,74 mg лактоза.

Пълен списък на помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Продълговати, бели, леко двойноизпъкнали със скосени краища.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при пациенти, при които кръвното налягане не се контролира адекватно само с периндоприл като монотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лекарственият продукт се приема орално.

Когато е възможно, трябва да се извърши титриране на отделните компоненти за индивидуализиране на препоръчителната дневна доза.

Обичайната доза на Периндоприл KRKA 2 mg/0,625 mg е една таблетка дневно, за предпочитане е да се приема сутрин и преди хранене. Ако дозата е недостатъчна за да осигури контрол на кръвното налягане, дозата може да се удвои след едномесечно лечение (т.е. две таблетки Периндоприл KRKA 2 mg/0,625 mg или една таблетка Периндоприл KRKA 4 mg/1,25 mg, сутрин).

Дозировка при бъбречна недостатъчност (виж Раздел 4.4):

Таблетите Периндоприл KRKA 2 mg/0,625 mg са противопоказани при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min).

При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-60 ml/min) се препоръчва началното лечение да започне с ниски дози от отделните компоненти.

При креатининов клирънс над 60 ml/min, не се изисква промяна в дозировката.

Мониторингът на състоянието на пациентите трябва да включва често измерване на серумния калий и нивата на креатинина (напр. всеки месец).

Пациенти с чернодробна недостатъчност (виж раздели 4.3, 4.4 и 5.2)

Лечението е противопоказано при тежка чернодробна недостатъчност.

Не се налага коригиране на дозите при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност.

Деца и подрастващи

Ефикасността и безопасността на таблетите Периндоприл KRKA 2 mg/0,625 mg не е установена при деца и подрастващи под 18 годишна възраст. Затова не се препоръчва приложение при тази възрастова група.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	26070 129
Разрешение №	9004 / 11.03.2010
Одобрение №	/



Пациенти в напреднала възраст

Лечението трябва да започне с ниска доза от отделните компоненти или, ако е на пазара, с една таблетка Периндоприл KRKA 2 mg/0,625 mg дневно, за предпочитане сутрин, преди закуската. При необходимост, дозата на периндоприл може внимателно да се повиши до 4 mg/дневно след едномесечно приложение (виж раздел 4.4).

4.3 Противопоказания

Противопоказания, свързани с периндоприл:

- Свръхчувствителност към периндоприл или към други АСЕ инхибитори;
- Анамнеза за ангиоедем (оток на Квинке) във връзка с предишно лечение с АСЕ инхибитори;
- наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- Втори и трети триместър от бременността (виж раздели 4.4 и 4.6).

Противопоказания свързани с индапамид:

- Свръхчувствителност към индапамид или сулфонамиди;
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min) ;
- Чернодробна енцефалопатия;
- Тежко чернодробно увреждане;
- Хипокалиемия;
- Кърмене (виж раздел 4.6).

Противопоказания свързани с периндоприл и индапамид:

- Свръхчувствителност към някои от помощните вещества

Поради липса на достатъчен терапевтичен опит, таблетките Периндоприл KRKA не трябва да се използват при:

- Пациенти на хемодиализа
- Пациенти с нелекувана сърдечна декомпенсация.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Отнасящи се до таблетките Периндоприл KRKA 2 mg/0,625 mg

В сравнение с най-ниските разрешени дози на отделните компоненти, няма значително намаляване на случаите на нежелани реакции, които са наблюдавани по време на употребата на Периндоприл KRKA в ниски дози (2 mg/0,625 mg), с изключение на хипокалиемия (виж раздел 4.8).

Повишаване на случаите на идиосинкратични реакции не могат да се изключат по време на лечение с два различни антихипертензивни лекарствени продукта, които пациентите не са приемали преди това. За да се сведе риска до минимум, пациентите трябва внимателно да се мониторира.

Литий:

Комбинирането на литий с комбинацията от периндоприл и индапамид не се препоръчва. (виж раздел 4.5).

Свързани с периндоприл

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

Случаите на развитие на неутропения се свързват с типа и дозата на АСЕ инхибитора, а също така и с клиничния статус на пациента. Рядко са наблюдавани при пациенти без усложнения при пациенти, страдащи от колагенози (напр. системен лупус еритематозус, склеродермия) и придружаваща бъбречна недостатъчност или са били подложени на лечение с имуносупресори. Спирането на АСЕ инхибитора елиминира симптомите.



Стриктното съобразяване с титриращите дози е начин за предотвратяване на такива събития. Независимо от това, рискът и ползата трябва внимателно да се преценяват когато се планира да се използва АСЕ инхибитор при тези групи от пациенти.

За единични случаи на хемолитична анемия са съобщавани при пациенти с вродена недостиг на G6-PD.

Ангионевротичен оток (оток на Квинке)

За ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса има редки съобщения при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитор, включително периндоприл. При такива случаи, лечението с периндоприл трябва да се прекрати незабавно, пациентите трябва да бъдат под наблюдение (подходящи мерки трябва да се вземат при необходимост) до пълно изчезване на симптомите. Отока на лицето и устните като цяло преминава без лечение, въпреки, че може да се предпише антихистаминов лекарствен продукт за облекчаване на тези симптоми. Ангиоедем свързан с ларингеален едем може да бъде фатален, тъй като засягането на езика, глотиса или ларинкса могат да доведат до обструкция на дихателните пътища. В такъв случай трябва да се приложи незабавно 0.3-0.5 ml разтвор на адреналин (1:1000) подкожно и да се предприемат други подходящи мерки. Лечението с АСЕ инхибитори трябва да се преустанови при такива пациенти (виж раздел 4.3). Пациентите, с анамнеза за оток на Квинке, който не е свързан с лечението с АСЕ инхибитор са с повишен риск от ангиоедем докато получават АСЕ инхибитор.

Ангиоедем, причинен от инхибитори на ангиотензин конвертиращ ензим се развива по-често при чернокожи пациенти, отколкото при такива от други раси. Анамнезата за ангиоедем с друга етиология потенциално се свързва с повишен риск от ангиоедем предизвикан от АСЕ инхибитори.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

Изолирани случаи на животозастрашаващи, продължителни анафилактоидни реакции на свръхчувствителност са съобщавани при пациенти, получаващи АСЕ инхибитори и подложени на десенсибилизиращо лечение с отрова от ципокрили (пчели, оси). Затова, АСЕ инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при алергични пациенти, лекувани с десенсибилизация, но трябва да се избягват по време на имунотерапия с отрова. Тези анафилактоидни реакции могат да бъдат предотвратени чрез прекратяване на терапията с АСЕ инхибитора 24 часа преди десенсибилизацията.

Анафилактоидни реакции по време на мембранната експозиция

Животозастрашаващи, продължителни анафилактоидни реакции на свръхчувствителност са съобщавани при пациенти получаващи АСЕ инхибитори и подложени на диализа с високопропускливи мембрани или LDL-афереза с декстранов сулфат. АСЕ инхибиторите не трябва да се прилагат при пациенти, подложени на такива интервенции. Обаче при необходимост от приложение на АСЕ инхибитор в комбинация с LDL афереза, анафилактоидните реакции могат да бъдат предотвратени при прекратяване на лечението с АСЕ инхибитора 24 часа преди лечението.

Калийсъхраняващи диуретици, калиеви соли

Комбинирането на периндоприл и калийсъхраняващи диуретици, калиеви соли не се препоръчва (виж раздел 4.5).

Бременност

АСЕ инхибитори, не трябва да се назначават по време на бременност. Освен, ако продължаване на лечението с АСЕ инхибитор не се счита за жизнено необходимо, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато е установено диагностицирана бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е необходимо, трябва да започне алтернативно лечение (виж таблица 1).

Свързани с индапамид



При пациентите с чернодробна недостатъчност тиазидните диуретици и техните аналози могат да причинят чернодробна енцефалопатия. Ако това се случи, диуретиците трябва да бъдат прекратени незабавно.

Султоприд

Комбинацията от индапамид и султоприд не се препоръчва. (виж раздел 4.5).

Специални предпазни мерки

Свързани с таблетките Периндоприл KRKA 2 mg/0,625 mg

Бъбречна недостатъчност

Периндоприл KRKA е противопоказана при тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min). Лечението трябва да се прекрати, ако при мониториране се установи влошаване на бъбречната функция при хипертензивни пациенти без предшестващо бъбречно заболяване. След изчезване на симптомите на бъбречна недостатъчност, лечението може да започне отново, но само с единия от компонентите.

При такива пациенти серумния креатинин и нивата на калий трябва да се проследяват след двуседмично лечение и трябва по нататък да бъдат мониторирани редовно на 2-месечни интервали. За бъбречна недостатъчност е съобщавано главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или при пациенти със скрита бъбречна патология (напр. стеноза на бъбречните артерии). Лекарственият продукт не се препоръчва при случаите на билатерална стеноза на бъбречните артерии или при единствен бъбрек.

Хипотония, воден и електролитен дисбаланс

Хипотония може внезапно да се развие при пациенти с предшестващ електролитен и/или воден дисбаланс (най-вече при такива пациенти със стеноза на бъбречните артерии). Поради това е необходимо системно контролиране на клиничните симптоми на загуба на вода и електролити (напр. причинени от повръщане или диария), като при такива пациенти трябва да се контролират електролитите в серума.

При внезапно развитие на хипотония трябва да се приложат физиологични солеви разтвори венозно.

Преходната хипотония не изключва продължаване на лечението. След нормализиране на кръвното налягане и след адекватна хидратация, терапията може да се възстанови в по-ниска доза или с приемане само на едната от съставките.

Хипокалиемия

Периндоприл, като съставка от комбинацията, не може да предотврати развитието на начална хипокалиемия, предизвикана от индапамид (рискът от това е висок при захарен диабет и бъбречна недостатъчност). Затова подобно на други антихипертензивни комбинации, съдържащи диуретик – нивата на серумния калий трябва да се мониторират редовно по време на лечението с Периндоприл KRKA.

Специални предупреждения относно помощните вещества

Лактоза

Таблетите Периндоприл KRKA 2 mg/0,625 mg съдържат лактоза монохидрат. Пациентите с редки вродени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактозен дефицит и глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Свързани с периндоприл

Кашлица

Суха, непродуктивна кашлица най-често може да възникне по-време на лечението с АСЕ инхибитори. Тя изчезва след прекратяването на приема му. При възникване на симптомите трябва да се обмисли евентуално за ятрогенна етиология. Ако е наложителна терапията с АСЕ инхибитор, продължаването на лечението трябва да се преоцени.

Риск от внезапна хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност (при сърдечна недостатъчност, а също и при пациенти с електролитен или воден дисбаланс)



Значителното стимулиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система се наблюдава при пациенти с електролитен и/или воден дисбаланс (причинени напр. намален прием на сол в резултат на диета, предишно диуретично лечение, продължително повръщане или диария), при бъбречна артериална стеноза, при пациенти с първоначално ниско кръвно налягане, при застойна сърдечна недостатъчност, а също и при чернодробна цироза с отоци и асцит. При такива състояния, приемането на АСЕ инхибитор и диуретик може да доведе до внезапно спадане на кръвното налягане, повишаване на нивата на серумния креатинин и функционална бъбречна недостатъчност – най-вече след приемането на първоначалната доза и по време на първите две седмици от лечението. Бъбречната недостатъчност може да се развие внезапно (въпреки, че това не се случва често) или да се развие постепенно. В такива случаи е целесъобразно да се започне лечението с периндоприл с ниски дози, последвани от постепенно повишаване на дозите.

Деца и подрастваци

Няма достатъчен клиничен опит относно ефикасността и поносимостта на периндоприл при деца и подрастваци под 18 годишна възраст като монотерапия или в комбинация.

Пациенти в напреднала възраст

Преди началото на лечението трябва да се проверят бъбречната функция и нивата на серумния калий. Предвид избягване на хипотонията, предизвикана от лечение, дозата на периндоприл трябва да се съобрази с промените на кръвното налягане. Препоръчва се ниска първоначална доза, най-вече при пациенти с електролитен и воден дисбаланс.

Пациенти с атеросклероза

Въпреки, че риск от хипотония съществува при всички пациенти, специално внимание трябва да се обърне на тези с исхемична болест на сърцето и мозъчно-съдови заболявания. В такива случаи лечението трябва да започне с най-ниската възможна доза.

Реноваскуларна хипертония

Лечението на реноваскуларната хипотония се състои в реваскуларизация. Въпреки това, инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим могат да бъдат полезни при пациенти със съществуваща реноваскуларна хипертония, които очакват хирургична корекция или когато такава операция не е възможна. В случаите на известна или подозирана бъбречна артериална стеноза, лечението трябва да започне в болнично заведение, с ниска доза и с продължително мониториране на бъбречната функция и калиевите нива. Една част от тези пациенти могат да развият функционална бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима (след прекратяване на лечението).

Други пациенти, изложени на риск

Лечението на пациенти с тежка (NYHA клас IV) сърдечна недостатъчност или инсулинозависим захарен диабет (свързани с естествена тенденция към хиперкалиемия) трябва да започва под стриктно лекарско наблюдение и с ниска начална доза. При пациентите с хипертония и при тези, с коронарна недостатъчност (исхемична болест на сърцето), не трябва да се спира приемането на бета-блокера след започване на лечение с АСЕ инхибитора.

Анемия

Анемия може да се развие при пациенти, след бъбречна трансплантация или на хемодиализа. Намаляването на нивата на хемоглобина е най-силно изразено при пациенти с високи първоначални стойности. Този ефект не е дозо-зависим, но независимо от това той се дължи на механизма на действие на АСЕ инхибитора.

Леко понижаване на стойностите на хемоглобина възниква по време на първите 6 месеца от лечението с АСЕ инхибитора и остава непроменена впоследствие. Стойностите на хемоглобина се нормализират след спиране на лечението. Правило е, че лечението може да продължи, но препоръчва редовно проследяване на хематологичните параметри.

Хирургични интервенции

АСЕ инхибиторите могат да причинят хипотония по време на анестезия – най-вече, ако се дават едновременно с анестетици с хипотензивен потенциал. Когато е възможно, се препоръчва



да се прекрати приемането на периндоприл и други АСЕ инхибитори два дни преди операцията.

Аортна стеноза/хипертрофична кардиомиопатия

АСЕ инхибиторите трябва да се използват с внимание при аортна стеноза и при хипертрофична кардиомиопатия с нисък сърдечен дебит (запушване на левия вентрикуларен изливен тракт).

Чернодробна недостатъчност

Рядко, АСЕ инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до остра чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром е неизвестен. Пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, които развият жълтеница или се наблюдава повишаване на чернодробните ензими трябва да прекратят приемането на АСЕ инхибитора и да получат подходящи медицински грижи. (виж раздел 4.8).

Хиперкалиемия

Повишаване на стойностите на серумния калий е наблюдавано при някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл. Пациентите с риск да развият хиперкалиемия, включват и тези с бъбречно увреждане, неконтролиран захарен диабет или такива, които използват едновременно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, а също и такива пациенти, които приемат други лекарствени продукти, които повишават серумния калий (напр. хепарин). Ако едновременното приложение на горесоменатите агенти се счита за необходимо, се препоръчва редовно проследяване на серумния калий. Лекарственият продукт не се препоръчва в случаите на повишени плазмени стойности на калий.

Свързани с индапамид

Вода и електролитен баланс

Стойности на серумния натрий:

Преди началото на лечението трябва да се измерят стойностите на серумния натрий и след това да се проследяват на редовни интервали. Всички диуретици могат да предизвикат хипонатриемия, понякога със сериозни последици. Първоначално понижаването на стойностите на натрий може да бъде асимптоматично. Затова е необходимо редовно проследяване и трябва да бъде често при пациенти в напреднала възраст и при пациенти с чернодробна цироза (виж раздели 4.8 и 4.9).

Стойности на серумен калий:

Намаляването на нивата на калий води до хипокалиемия и е най-честата нежелана реакция на тиазидните диуретици и подобните на тях съединения. Началната хипокалиемия (< 3.4 mmol/l) трябва да бъде предотвратена при високо рисковите пациенти такива като: пациенти в напреднала възраст, и/или такива с недохранване, пациентите с цироза с оток и асцит, пациенти с коронарни заболявания и пациенти със сърдечна недостатъчност – независимо дали получават или не съпътстващо лечение.

При такива пациенти хипокалиемията засилва сърдечната токсичност на дигиталисовите гликозиди и риска от аритмии.

Пациентите с удължен QT интервал са изложени също на риск от аритмия, в зависимост от етиологията (наследствена или ятрогенна). Хипокалиемия и брадикардия са предиспозиционни фактори за начало на тежки, потенциално застрашаващи аритмии, най-вече „torsades de pointes.”

Достатъчно често мониториране на стойностите на серумния калий трябва да се провежда през първите 2 седмици от началото на лечението, а също така и впоследствие. При откриването ѝ, хипокалиемията трябва да бъде коригирана.

Серумен калций:

Тиазидните и подобни на тях диуретици могат да понижат отделянето на калций в урината и резултат на това да се получи леко и преходно повишаване на плазмените стойности на калций.



Значителното повишаване може да е признак на недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. При такива пациенти, лечението трябва да се прекрати и да се изследва паратироидната функция.

Кръвна захар

Проследяването на кръвната захар е важно за диабетиците, най-вече при наличие на хипокалиемия.

Пикочна киселина

Предразположението към подагра може да се засили при пациентите с хиперурикемия.

Бъбречна функция и диуретици

Тиазидните диуретици и техните аналози са напълно ефективни само когато бъбречната функция е нормална или минимално увредена (стойности на серумен креатинин по-ниски с приблизително 25 mg/l, т.е. <220 µmol/l при възрастни). При пациенти в напреднала възраст, стойностите на серумния креатинин трябва да се изчисляват съобразно годините, телесното тегло и пола, използвайки формулата на Cockcroft:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{години}) \times \text{телесно тегло} / 0.814 \times \text{стойности на серумния креатинин}$$
(където възрастта е изразена в години, телесното тегло – в килограми и стойностите на серумния креатинин – в µmol/l).

Тази формула е валидна за мъже в напреднала възраст. При пациентите от женски пол, стойностите се калкулират като се използва горната формула, но умножена по 0,85.

Хиповолемията, получена в резултат на загуба на вода и натрий, предизвикана от диуретици в началото на лечението води до влошаване на гломерулната филтрация. В следствие това води до повишаване на уреята в кръвта и стойностите на креатинина. Тази преходна бъбречна недостатъчност не води до нежелани последици при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.

Спортисти

Спортистите трябва да бъдат предупредени, че лекарственият продукт съдържа активно вещество, което може да даде положителна проба при допинг тест.

4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

Възможни взаимодействия, свързани с периндоприл и индапамид:

Едновременна употреба не се препоръчва

Литий

За необратимо повишаване на стойностите на литиевата концентрация в серума и токсичност са съобщавани по време на едновременно приложение на литий и ACE инхибитори. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да доведе до повишаване на литиевите нива и да повиши риска от литиева токсичност с ACE инхибитори. Едновременното приложение на периндоприл, комбиниран с индапамид и литий не се препоръчва, но ако се налага приемане на ACE инхибитор и литий, то стойностите на литий трябва стриктно да се мониторира и съответно, при необходимост, да се коригира дозата на литий. (виж раздел 4.4).

Едновременна употреба, която изисква повишено внимание

Баклофен

Този лекарствен продукт може да засили антихипертензивния ефект. Трябва да се проследяват кръвното налягане и бъбречната функция и при необходимост да се коригира дозата на антихипертензивния лекарствен продукт.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (системна употреба) *ацетилсалицилова киселина:*

Тези лекарствени продукти могат да редуцират диуретичния, натриуретичния и антихипертензивния ефект при някои пациенти. Остра бъбречна недостатъчност може да се развие при пациенти в напреднала възраст и при дехидратирани пациенти. Трябва да се възстанови водно-електролитния баланс и бъбречната функция да се контролира.

SPC Периндоприл KRKA 2/0,625_D-90_clean



Едновременна употреба, която изисква някои предпазни мерки

Невролептици, производни на имипрамина (трициклични антидепресанти):

Едновременното приложение на тези лекарствени продукти предизвиква засилване на антихипертензивния ефект – и риск от ортостатична хипотония.

Кортикостероиди, тетракозактид

Понижава антихипертензивния ефект (кортикостероидите могат да предизвикат задръжка на натрий и вода).

Други антихипертензивни лекарствени продукти

Другите антихипертензивни продукти засилват хипотензивния ефект на периндоприл и индапамид.

Възможни взаимодействия свързани с периндоприл

Комбинации, които не се препоръчват

Калий-съхраняващите диуретици (спиронолактон, триамтерен, самостоятелно или в комбинация), калиеви добавки и калий-съдържащи заместители на солта.

АСЕ инхибиторите намаляват засилената загуба на калий, предизвиквана от диуретиците. Калий-съхраняващите диуретици напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид, калиеви добавки и калий-съдържащи заместители на солта могат да доведат до значително повишаване на серумния калий (потенциално летално).

Ако едновременно приложение е показано поради документирана хипокалиемия те трябва да бъдат използвани с внимание и с често мониториране на серумния калий и ЕКГ.

Едновременна употреба, изискваща специално внимание

Антидиабетни лекарствени продукти (инсулин, хипогликемични продукти от сулфонамиден тип):

АСЕ инхибиторите (каптоприл и еналаприл) могат да засилят хипогликемичния ефект на инсулина и оралните хипогликемични средства (сулфанилуреини) чрез подобряване на глюкозния толеранс и понижаване на нуждите от инсулин. Хипогликемичните епизоди обаче не са чести.

Комбинации, които не се препоръчват

Анестетици

АСЕ инхибиторите могат да засилят хипотензивния ефект на определени анестетици.

Алопуринол, цитотоксични или имunosупресивни средства, кортикостероиди (системна употреба) или прокаинамид

Едновременната употреба на тези лекарствени продукти с АСЕ инхибитори повишават риска от левкопения.

Диуретици (тиазидни или бримкови)

Предшестващо лечението с високи дози диуретици може да доведе до намаляване на обема и засилва риска от хипотония при започване на лечение с периндоприл.

Възможни взаимодействия, свързани с индапамид

Едновременна употреба не се препоръчва

Султоприд

Повишен риск от камерна аритмия, най-вече „torsades de pointes” (хипокалиемията благоприятства развитието на тези нежелани реакции) (виж раздел 4.4).

Комбинации, изискващи специални предпазни мерки

Лекарствени продукти, предизвикващи “torsades de pointes”

Поради риск от хипокалиемия, индапамид трябва да се предписва с внимание, когато се прилага с лекарствени продукти, които предизвикват torsades de pointes като:

- клас IA антиаритмици (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид);
- клас III антиаритмици (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол).



- някои невротептици (хлорпромазин, циаемеазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),
- бензамиди (амисулприд, сулприд, триаприд),
- бутирофенони (дроперидол, халоперидол),
- други невротептици (пимозид);
- други субстанции като бепридил, цизаприд, дифеманил, интравенозен еритромицин, халфантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, интравенозен винкамин, метадон, астемизол, терфенадин.

Препоръчват се предпазни мерки и корекция на ниските стойности на калий, при необходимост - мониториране на QT интервала.

Лекарствени продукти, понижавачи калия, причиняващи хипокалиемия (интравенозен амфотерцин В, системни глюко- и минералкортикоиди, тетракосантид, стимулиращи лаксативи): Повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект). Калиевите стойности трябва да бъдат контролирани и коригирани при необходимост. Специално внимание се изисква при пациенти, приемащи дигиталисови гликозиди. Трябва да се използват нестимулиращи лаксативи.

Сърдечни гликозиди

Хипокалиемията може да засили токсичните ефекти на сърдечните гликозиди. При необходимост трябва да се контролират нивата на калий и да се направи ЕКГ и съответно да се преосмисли лечението.

Едновременна употреба, която изисква предпазни мерки

Метформин

Функционалната бъбречна недостатъчност, причинена от диуретици (основно бримкови), води до повишен риск от метформин-индуцирана лактатацидоза. Трябва да се избягва метформин при серумни стойности на креатинина превишаващи 15 mg/l (135 µmol/l) примъжете и 12 mg/l (110 µmol/l) при жените.

Йод-съдържащи контрасти

При наличие на дехидратация, предизвикана от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, най-вече при употребата на високи дози йод-съдържащи контрасти. Пациентите трябва да бъдат рехидратирани преди употребата на йодни препарати.

Калций (соли)

Риск от хиперкалциемия, дължащ се на понижената бъбречна екскреция на калций.

Циклоспорин

Риск от повишаване на серумния креатинин без промяна в плазмените нива на циклоспорина, дори при отсъствие на загуба на соли и вода.

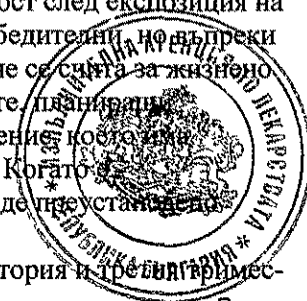
4.6 Бременност и кърмене

Бременност

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 доказателства по отношение на риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни, но въпреки това слабо увеличение на риска не може да бъде изключено. Освен, ако не се счита за жизнено необходимо продължаването на лечението с ACE инхибитор, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато е диагностицирана бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е необходимо, трябва да започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на ACE-инхибиторно лечение по време на втория и третия тримес-



тер индуцира при човека фетотоксичност (отслабване на бъбречната функция, олигохидрамниоза, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Вж. точка 5.3.) В случай, че излагането на ACE инхибитор е възникнало през втория триместър на бременността, е препоръчителна ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали ACE инхибитори трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Продължителното използване на тиазидни диуретици по време на третия триместър от бременността може да редуцира плазмения обем при майката, а също и маточноплацентарно кръвообращение, което може да доведе до фето-плацентна исхемия и забавяне на растежа. Освен това има съобщения за редки случаи на хипогликемия и тромбоцитопения при новородени след приемане около термина.

Кърмене

Не е известно дали периндоприл се екскретира чрез майчиното мляко. Индапамид се екскретира в майчиното мляко. Той е тясно свързан с тиазидните диуретици, които предизвикват по време на кърмене намаляване или потискане на кърмата. Могат да възникнат реакции на свръхчувствителност към сулфонамиди, хипокалиемия и ядрен иктер. Тъй като и двата лекарствени продукта могат да предизвикат тежки нежелани реакции у кърмачето, трябва да се реши дали да се прекрати кърменето или да се прекрати терапията, като се взема предвид важността на терапията за майката.

Тъй като няма налична информация относно използването на Со-Пренеса таблетки по време на кърменето, Со-Пренеса таблетки не се препоръчват и алтернативно лечение с по-добър профил на безопасност, установен по време на кърменето е за предпочитане, особено при кърмене на новородено или недоносени кърмачета.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Ефекти свързани с периндоприл, индапамид и техните комбинации

Нито един от двата лекарствени продукта не повлиява на вниманието – нито по отделно, нито в комбинация. Обаче, при някои пациенти могат да възникнат индивидуални реакции, свързани с понижаване на кръвното налягане, най-вече в началото на лечението или при едновременна употреба с други антихипертензивни лекарствени продукти. В резултата на това, способността да се шофира и да се работи с машини може да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Периндоприл инхибира ренин-ангиотензин-алдостероновата система и намалява загубата на калий, причинена от индапамид. При клиничните изпитвания, хипокалиемия (серумни нива на калий <3,4 mmol/l) са наблюдавани при 2% и 4% от пациентите, които приемат комбинация от 2 mg/0,625 mg и респективно 4 mg/1,25 mg периндоприл и индапамид.

Нежеланите лекарствени реакции, които могат да възникнат по време на лечение с комбинацията периндоприл и индапамид се класифицират в следните групи в зависимост от честотата им:

- 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 ($< 1/10\ 000$), неизвестни (не могат да се оценят от наличните данни)

Лабораторни тестове

- Понижаване на нивото на калий с особено тежка хипокалиемия при някои рискови групи (виж раздел 4.4).
- Хипонатриемия с хиповолемия, дехидратация и ортостатична хипотония.



- Могат да се повишат пикочната киселина и глюкозата по време на лечението.
- Слабо повишение на уреята в кръвта и нивата на серумния креатинин, обратимо при спиране на лечението. Това повишаване е по-често при стеноза на бъбречните артерии и при артериална хипертония, лекувана с диуретици.
- Хиперкалиемия (обикновено преходна).

редки:

- хиперкалциемия.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много редки:

- тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия.
- анемия (виж раздел 4.4) е съобщавана по време на лечение с АСЕ инхибитори (най-често при пациенти, след бъбречна трансплантация или подложени на хемодиализа).

Нарушения на нервната система:

Нечести:

- главоболие, астения, виене на свят, промени в настроението и/или нарушения на съня, парестезия.

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения:

Чести:

- Суха непродуктивна кашлица обикновено по време на лечение с АСЕ инхибитори и изчезваща спонтанно след спиране на лечението. Трябва да се помисли и за ятрогенна етиология, ако възникне кашлица.

Гастроинтестинални нарушения

Чести

- запек, сухота в устата, гадене, болки в епигаструма, анорексия, коремни оплаквания, дисгеузия.

Много редки:

- панкреатит.
- Чернодробна енцефалопатия може да се развие при пациенти с чернодробни увреждания (виж раздели 4.3 и 4.4).

Нарушения на кожата и подкожни тъкани

Нечести:

- Реакции на свръхчувствителност могат да възникнат при пациенти с предразположение към алергични реакции и астматични прояви.
- Макулопапуларен обрив, пурпура, възможно влошаване на съществуващ в миналото дисеминиран лупус еритематозис.
- Кожен обрив.

Много редки:

- Ангиоедем (оток на Квинке) (виж раздел 4.4).

Мускулноскелетни нарушения и нарушения на съединителните тъкани

Нечести:

- Мускулни крампи.

Съдови нарушения

Нечести:

- Хипотония (ортостатична или несвързана с положението) (виж раздел 4.4).

4.9 Предозиране

Най-честата проява на предозирането е хипотонията. Могат да възникнат допълнителни симптоми, като главоболие, повръщане, мускулни крампи, замаяване, сънливост, психични нарушения, сингуриране.



ресираща до анурия (дължаща се на хиповолемията). Могат да се развият нарушения на електролитния и водния баланс (хипонатриемия и хипокалиемия).

Манипулации: стомашна промивка и/или приемане на активен въглен, едновременно с възстановяване на течностите и електролитния баланс. При развитие на хипотония, пациентът трябва да легне, като главата е на най-ниска позиция спрямо тялото и да се влеят венозно изотонични солеви разтвори или да се приложи друга форма за увеличаване на обема. Периндоприлат може да се отстрани чрез диализа (виж раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитор и диуретик.
АТС код: С09ВА04.

Периндоприл KRKA е комбинация от периндоприл терт-бутиламин сол, инхибитор на ангиотензин контвертиращия ензим и индапамид, хлоросулфамоилов диуретик. Фармакологичните свойства се определят от всеки един от тези компоненти взети поотделно, а също и на допълнителното синергично действие на двете активни вещества в комбинацията.

Фармакологичен механизъм на действие

Свързан с Периндоприл KRKA

Периндоприл KRKA притежава допълнителен синергизъм на антихипертензивните ефекти на двата компонента.

Свързан с периндоприл

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II, субстанция с вазоконстрикторно действие;

АСЕ инхибиторите редуцират нивата на ангиотензин II в плазмата и по такъв начин повишават активността на плазмения ренин (чрез потискане на негативната обратната връзка от рениновото освобождаване) и намаляване на секрецията на алдостерон. Това рефлектира върху намаляване на общото съдово съпротивление с преференциално действие върху съдовете в мускулите и бъбреците, без придружаващи задръжка на сол и вода или рефлексна тахикардия при продължително лечение.

Тъй като АСЕ инактивира брадикинините, инхибирането на АСЕ води също до повишена активност на циркулиращата и локалната каликреин-кининовата система (и по този начин се активира простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринесе за понижаваното кръвното налягане действие на АСЕ инхибиторите и отчасти е отговорен за техните нежелани реакции (напр. кашлица).

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

Периндоприл действа чрез неговия активен метаболит периндоприлат. Останалите метаболити са неактивни.

Периндоприл намалява работата на сърцето :

- чрез вазодилаторен ефект върху вените, най-вероятно причинен от промени в метаболизма на простагландините: намалява пред-натоварването,
- чрез редуциране на общото периферно съпротивление: намалява след-натоварването

Проучванията проведени върху пациенти със сърдечна недостатъчност са показали:

- намаляване на налягането при напълване на лявата и дясната камери,
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление,
- увеличаване на ударния обем на сърцето и се подобрява кардиалния индекс,



- увеличава се регионалният кръвен ток в мускулите.
- Подобряват се и резултатите след физическо натоварване.

Свързани с индапамид

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично свързан с групата на тиазидните диуретици. Индапамид потиска 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 се повишава диурезата и оказва антихипертензивно действие.

Характеристика на антихипертензивното действие

Свързано с Периндоприл KRKA

При хипертензивни пациенти, независимо от възрастта им, лекарственият продукт упражнява антихипертензивно действие, в зависимост от дозата, върху диастоличното и систоличното артериално налягане, и двете и в легнало и в изправено положение. Неговото антихипертензивно действие продължава 24 часа. Намалването при регулирането на кръвното налягане се постига за по-малко от 1 месец и без тахифилаксия; спирането на лечението няма ефект на връщане на симптомите (rebound effect). По време на клинични изпитвания едновременното приложение на периндоприл и индапамид доведе до антихипертензивно действие със синергичен характер на действие от страна на всеки един от продуктите, приложен поотделно.

Действието на ниски дози периндоприл и индапамид върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност не е проучено.

PICXEL - многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване оцени чрез електрокардиография действието на комбинацията периндоприл/индапамид върху хипертрофия на лявата сърдечна камера (LVH) в сравнение с монотерапия с еналаприл.

В PICXEL, хипертензивните пациенти с хипертрофия на лявата сърдечна камера (определена като индекс на масата на лявата сърдечна камера (LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ при мъжете и $> 100 \text{ g/m}^2$ при жените) бяха рандомизирани или с периндоприл 2 mg/индапамид 0,625 mg, или с еналаприл 10 mg веднъж дневно за едногодишно лечение. Дозата беше адаптирана според контрола на кръвното налягане до периндоприл 8 mg и индапамид 2.5 mg или еналаприл 40 mg веднъж дневно. Само 34% от участниците останаха на лечение с периндоприл 2 mg/индапамид 0,625 mg (срещу 20% с еналаприл 10 mg).

В края на лечението индексът на масата на лявата сърдечна камера беше намалал значително повече в групата, лекувана с периндоприл/индапамид (-10.1 g/m^2) отколкото в групата, лекувана с еналаприл (-1.1 g/m^2) сред цялата популация рандомизирани пациенти. Разликата между групите в промяната на индекса на масата на лявата сърдечна камера беше -8.3 (95% CI $(-11.5, -5.0)$, $p < 0.0001$).

По-добър ефект върху индекса на масата на лявата сърдечна камера беше постигнат с дози периндоприл/индапамид, по-високи от дозите, разрешени за Прелектал (Prelectal) и Бипрелектал (BiPrelectal).

По отношение на кръвното налягане преценените средни разлики между групите в рандомизираната популация бяха съответно -5.8 mmHg (95% CI $(-7.9, -3.7)$, $p < 0.0001$) за систолично кръвно налягане и -2.3 mmHg (95% CI $(-3.6, -0.9)$, $p = 0.0004$) за диастолично кръвно налягане в полза на групата, лекувана с периндоприл/индапамид.

Свързани с периндоприл

Периндоприл е активен при всички степени на хипертонията (лека, умерена и тежка).

Намаляване на систоличното и диастоличното кръвно налягане се наблюдава както в легнало, така и в изправено положение. Антихипертензивното действие след еднократна доза достига своя максимум между 4 и 6 часа и се поддържа повече от 24 часа. Степента на ACE-инхибиране е приблизително 80% от пиковото си действие дори след 24 часа. В имунокомпетентните клетки регулирането на кръвното налягане се постига в срок от 1 месец и се запазва без проявата на тахифилаксия.

Прекъсването на лечението няма ефект на връщане на симптомите на хипертензия. Периндоприл има съдоразширяващи свойства и възстановява еластичността на главните артерии, коригира хистоморфометричните промени в резистентните артерии и води до намаляване



на хипертрофията на лявата сърдечна камера. Ако е необходимо, добавянето на тиазиден диуретик води до допълнителен синергизъм.

Комбинацията от ACE-инхибитор с тиазиден диуретик намалява риска от хипокалиемия, свързан с диуретика, прилаган като монотерапия

Свързани с индапамид

Индапамид, като монотерапия, има анхипертензивно действие, което продължава 24 часа. Това действие се наблюдава при дози, при които диуретичните свойства са минимални.

Неговото анхипертензивно действие е пропорционално на подобрението в артериалната съвместимост и намаляване на общата и артериоларната периферна съдова резистентност. Индапамид намалява хипертрофията на лявата сърдечна камера.

Когато дозата на тиазиден диуретик и подобните диуретици, бъде превишена, анхипертензивното действие достига плато, докато нежеланите реакции продължават да се увеличават. Ако лечението е неефективно, дозата не трябва да се увеличава.

Също така е доказано, че в краткосрочен, средносрочен и дългосрочен план при хипертензивни пациенти индапамид:

- не повлиява метаболизма на липидите: триглицериди, LDL-холестерол и HDL-холестерол,
- Не повлиява метаболизма на въглехидратите дори при хипертензивни пациенти с диабет.

5.2 Фармакокинетични свойства

Свързани с Периндоприл KRKA

Комбинацията на периндоприл с индапамид не променя техните фармакокинетични свойства в сравнение с приложението им отделно.

Свързани с периндоприл

След орално приложение, абсорбцията на периндоприл е бърза и пикови концентрации се достигат за не повече от 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е 1 час.

Периндоприл е пролекарство. Двадесет и седем процента от приетия периндоприл достига до кръвообръщението под формата на активния метаболит периндоприлат. Освен активния периндоприлат, периндоприл има пет други метаболита, всички активни. Пикова плазмена концентрация на периндоприлат се достига за 3 до 4 часа.

Приемането на храна намалява превръщането до периндоприлат, следователно бионаличността, и затова периндоприл терт-бутиламинови соли трябва да се прилагат орално в еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

Демонстрирана е линейната връзка между дозата на периндоприл и неговата плазмена експозиция.

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 то е зависимо от концентрацията.

Периндоприлат се елиминира чрез урината и времето на полуживот на несвързаните фракции е приблизително 17 часа, рефлектирайки върху равновесната концентрация до 4 дни.

Елиминирането на периндоприл се намалява при хора в напреднала възраст, а също и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност. Коригиране на дозировката е желателно, в зависимост от степента на бъбречно увреждане (креатининов клирънс).

Диализният клирънс на периндоприлат е до 70 ml/min.

Кинетиката на периндоприл се променя при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на основната молекула се редуцира на половина. Обаче, количеството на образувалия се периндоприлат не се редуцира и затова не се налага корекция на дозата (виж раздели 4.2 и 4.4).

Свързани с индапамид

Индапамид бързо и напълно се абсорбира от стомашно-чревния тракт.



При хората пикови плазмени нива се достигат приблизително за един час след орално приложение на лекарствения продукт. Свързването с плазмените протеини е 79 %. Времето на полуживот е между 14 и 24 часа (средно 18 часа). Повторното приложение не води до кумулиране. Елиминирането е главно чрез урината (70 % от дозата) и фекалите (22 %) под формата на неактивни метаболити. Фармакокинетиките са непроменени при пациенти с бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Комбинацията от периндоприл и индапамид има малко по-висока токсичност в сравнение с тази на отделните компоненти. При плъхове не се наблюдава потенциране на реналната симптоматика. Обаче, комбинацията, която предизвиква гастроинтестинална токсичност при кучета и токсичните ефекти върху майките са повишени при плъхове (в сравнение с периндоприл).

Въпреки това, тези нежелани реакции се наблюдават при дози, в сравнение с които, използваните терапевтични дози се намират в границите на безопасните.

Предклиничните изследвания проведени отделно с периндоприл и индапамид не показват генотоксичност, карциногенен и тератогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Натриев хидрогенкарбонат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага. Да се съхранява под 30°C.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

На пазара може да не се продават всички опаковки.

блистери (PVC/PE/PVDC/Al) с 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 или 100 таблетки в картонени кутии.

блистери (OPA/Al/PVC/Al) с 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 или 100 таблетки в картонени кутии.

На пазара може да не се продават всички опаковки.

6.6 Указания за употреба, работа с продукта и изхвърлянето му

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA Polska Sp. z o.o., Równoległa 5, 02-235 Warsaw, Полша

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР(А)

20070129

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

11.12.2007 год.

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Януари 2010 год

