

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дакспамил ДУО 4 mg/1,25 mg таблетки
Daxpamil DUO 4 mg/1,25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 4,00 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*), съответстващо на 3,338 mg периндоприл (*perindopril*) и 1,25 mg индапамид (*indapamide*).

Помощно вещество: лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бяла, продълговата, двойноизпъкнала таблетка, с издълбан надпис „PI” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония; Дакспамил ДУО е показан при пациенти, чието кръвно налягане не може да се контролира адекватно само с периндоприл.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорална употреба.

Една таблетка Дакспамил ДУО дневно като еднократна доза, за предпочитане е да се приема сутрин и преди хранене.

Когато е възможно, се препоръчва индивидуално титриране на дозата с компонентите.

Дакспамил ДУО трябва да се използва при пациенти, чието кръвно налягане не може да се контролира адекватно с Дакспамил ДУО 2mg/0,625 mg таблетки (ако има такива). При подходящи клинични показания може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към комбинация от периндоприл/индапамид.

Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4)

Лечението трябва да започне след преценка на повлияването на кръвното налягане и бъбречната функция.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4)

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) лечението е противопоказано. При пациенти с умерена форма на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-60 ml/min) се препоръчва лечението да започне с подходяща доза свободна комбинация.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20120798
Разрешение №	21319 В.4.03.2013
Одобрение №	/



При пациенти с креатининов клирънс по-голям или равен на 60 ml/min не е необходима промяна на дозата. Обичайното медицинско проследяване трябва да включва редовно изследване на креатинина и калия.

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2)

При тежко чернодробно увреждане, лечението е противопоказано.

При пациенти с умерено чернодробно увреждане не е необходима промяна на дозата.

Деца и юноши

Дакспамил ДУО не трябва да се използва при деца и юноши, тъй като ефикасността и поносимостта на периндоприл при деца и юноши, самостоятелно или в комбинация, не са установени.

4.3 Противопоказания

Свързани с периндоприл:

- Свръхчувствителност към периндоприл или друг АСЕ инхибитор
- Анамнеза за ангионевротичен оток (оток на Квинке) във връзка с прилагано лечение с АСЕ инхибитор
- Наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток
- Вторият и третият триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)

Свързани с индапамид:

- Свръхчувствителност към индапамид или към други сулфонамиди
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min).
- Чернодробна енцефалопатия
- Тежко чернодробно увреждане:
- Хипокалиемия
- Основно правило е този лекарствен продукт да не се комбинира с неантиаритмични средства, предизвикващи *torsades de pointes* (вж. точка 4.5)
- Кърмене (вж. точка 4.6).

Свързани с Дакспамил ДУО:

Свръхчувствителност към някое от помощните вещества.

Поради липса на достатъчен терапевтичен опит Дакспамил ДУО не трябва да се използва при:

- Пациенти на диализа
- Пациенти с нелекувана декомпенсирана сърдечна недостатъчност

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Общи за периндоприл и индапамид

Литий:

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

Свързани с периндоприл:

Неутропения/агранулоцитоза:

Има съобщения за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, получаващи инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори). При



пациенти с нормална бъбречна функция без други усложняващи фактори неутропения се среща рядко. Периндоприл трябва да се използва с изключително повишено внимание при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено при съществуваща нарушена бъбречна функция. Някои от тези пациенти са развили сериозни инфекции, които в отделни случаи не са се повлияли от интензивно антибиотично лечение. В случай на употреба на периндоприл при такива пациенти се препоръчва периодично изследване на левкоцитите, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка проява на инфекция (напр. възпалено гърло, повишена температура).

Сърхчувствителност/ангионевротичен оток:

За ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса се съобщава рядко при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, включително периндоприл. Той може да възникне по всяко време в хода на лечението. В такива случаи лечението с периндоприл трябва да се прекрати незабавно и трябва да се назначи съответното наблюдение до настъпване на пълен обрат в симптоматиката преди изписване на пациента.

В случаите, при които отокът засяга само лицето и устните, това състояние обичайно преминава без лечение, въпреки че има полза от антихистаминови средства за облекчаване на симптоматиката.

Ангионевротичният оток, свързан с оток на ларинкса, може да бъде с летален изход. Когато има засягане на езика, глотиса или ларинкса с вероятност за обструкция на дихателните пътища, незабавно трябва да се приложи подходящо лечение, което може да включва подкожно приложение на адреналинов разтвор 1:1 000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за осигуряване на проходимост на дихателните пътища.

При пациенти от черната раса, приемащи ACE инхибитори, се съобщава за по-висока честота на ангионевротичен оток, отколкото при пациенти, които не са от черната раса.

При пациенти с анамнеза за ангионевротичен оток, несвързан с лечение с ACE-инхибитор, има повишен риск от ангионевротичен оток по време на лечение с ACE инхибитор (вж. точка 4.3).

За интестинален ангионевротичен оток се съобщава рядко при пациенти, лекувани с ACE инхибитори. При тези пациенти има оплаквания от болка в корема (със или без гадене или повръщане), в някои случаи няма предшестващ ангионевротичен оток на лицето, а нивата на C-1 естеразата са нормални. Ангионевротичният едем е диагностициран чрез процедури, включващи компютърна томография или ехография, или по време на операция, а оплакванията са отзвучали след спиране на ACE инхибитора. Чревният ангионевротичен оток трябва да бъде включен в диференциалната диагноза при пациенти, приемащи ACE инхибитори, оплаквани се от болка в корема.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация:

Има изолирани съобщения за пациенти, които са получили продължителни, животозастрашаващи анафилактични реакции при употреба на ACE инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение с отрова от ципокрили насекоми (пчели, оси). ACE инхибиторите трябва да се използват с повишено внимание при алергични пациенти, лекувани с десенсибилизация, и да се избягват при провеждащите имунотерапия с отрови. Тези реакции обаче могат да се избегнат чрез временно спиране на ACE инхибитора за поне 24 часа преди лечението при пациенти, нуждаещи се едновременно от ACE инхибитори и десенсибилизация.

Анафилактични реакции по време на LDL афереза:

Рядко при пациенти, приемащи ACE инхибитори, по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL-афереза) с декстран сулфат са възникнали животозастрашаващи



анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез временно спиране на ACE-инхибиторната терапия преди началото на всяка афереза.

Хемодиализа: За анафилактоидни реакции се съобщава при пациенти, провеждащи диализа с високопропускливи (high-flux) мембрани (e.g., AN 69®) и лекувани едновременно с ACE инхибитор. При тези пациенти трябва да се помисли използването на различен вид диализни мембрани или различен клас антихипертонични средства.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви соли:

Комбинацията от периндоприл и калий-съхраняващи диуретици, калиеви соли обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Бременност:

Не трябва да се започва лечение с ACE инхибитори по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на друго антихипертонично лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължителното лечение с ACE инхибитор не се счита за крайно необходимо. Когато бременността се потвърди, лечението с ACE инхибитори трябва незабавно да се преустанови и, ако е подходящо, да се започне друго лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Свързани с индапамид:

При нарушена чернодробна функция тиазидните диуретици и техните аналози могат да причинят чернодробна енцефалопатия. В тези случаи приемането на диуретика трябва да се спре незабавно.

Фотосенсибилизация:

За случаи на фотосенсибилизация се съобщава при прием на тиазидни диуретици и техните аналози (вж. точка 4.8). При настъпване на фотосенсибилизация по време на лечението се препоръчва спирането му. Когато повторното приложение на диуретика се счита за необходимо, се препоръчва предпазване на откритите части на тялото от излагане на слънчева светлина и изкуствени ултравиолетови лъчи.

Предпазни мерки при употреба

Общи за периндоприл и индапамид:

Бъбречно увреждане:

В случаи на тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) лечението е противопоказано.

При някои пациенти с хипертония и без предшестващи прояви на бъбречни увреждания, при които бъбречните кръвни изследвания показват функционална бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се прекъсне и по възможност да се възобнови с по-ниска доза или само с една от активните съставки.

При такива пациенти медицинското проследяване трябва да включва често изследване на калия и креатинина след двуседмично лечение и след това през два месеца по време на терапевтично стабилния период. За бъбречна недостатъчност се съобщава главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или при съществуваща бъбречна недостатъчност включително стеноза на реналните артерии.

Лекарственият продукт не се препоръчва при билатерална стеноза на реналните артерии или при единствен функциониращ бъбрек.

Хипотония и загуба на вода и електролити:



При съществуваща загуба на натрий съществува риск от внезапна хипотония (особено при индивиди със стеноза на бъбречните артерии). Поради това е необходимо системно контролиране за клинични признаци на загуба на вода и електролити, които биха могли да се появят вследствие на интеркурентен епизод диария или повръщане. При такива пациенти редовно трябва да се проследяват серумните нива на електролитите.

Изразената хипотония може да наложи приложение на интравенозна инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид.

Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението. След като се възстановят достатъчен кръвен обем и кръвно налягане, лечението може да бъде възобновено при намалена доза или само с една от активните съставки.

Нива на калия:

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

Помощни вещества:

Дакспамил ДУО съдържа лактоза. Пациенти, с редки наследствени проблеми, като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Свързани с периндоприл:

Кашлица:

При употреба 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. Ако все пак се предпочита предписване на ACE инхибитор, продължаването на лечението при поява на кашлица трябва да се преоцени.

Деца и юноши:

Ефикасността и поносимостта на периндоприл при самостоятелно или комбинирано приложение при деца и юноши не е установена.

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

Наблюдава се значително стимулиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, особено по време на изразена загуба на вода и електролити (строга безсолна диета или продължителна диуретична терапия), при пациенти, чието артериално налягане преди приложението е ниско, 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 и през първите две седмици на лечението, внезапно спадане на кръвното налягане и/или повишаване на серумния креатинин, което говори за функционална бъбречна недостатъчност. Понякога това настъпва остро, но рядко и по различно време на лечението.

При такива случаи лечението трябва да започва с по-ниска доза, която постепенно да се увеличава.

Пациенти в старческа възраст:

Преди началото на лечението трябва да се изследват бъбречната функция и нивата на калия. Началната доза в последствие трябва да се коригира според промяната на кръвното налягане.



особено в случаите на загуба на вода и електролити, с цел да се избегне появата на внезапна хипотония (вж. точка 4.2).

Пациенти с установена 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, като при такива случаи лечението трябва да започне с ниска доза.

Реноваскуларна хипертония:

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

Ако Дакспамил ДУО се предписва на пациенти с установена или предполагаема стеноза на бъбречните артерии, лечението трябва да се започне в болнични условия с ниска доза и бъбречната функция и нивата на калия трябва да се проследяват, тъй като при някои пациенти се развива функционална бъбречна недостатъчност, която е обратима при спиране на лечението.

Други рискови популации:

При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (IV степен) или при пациенти с инсулино-зависим захарен диабет (спонтанна тенденция към повишени стойности на калия) лечението трябва да започне под медицинско наблюдение с намалена начална доза. Лечението с бета-блокери при пациенти с хипертония и коронарна недостатъчност не трябва да се спира: ACE инхибиторът трябва да се добави към бета-блокера.

Пациенти с диабет:

Нивата на кръвната захар трябва да се контролира строго при пациенти с диабет, провеждащи лечение с перорални антидиабетни средства или инсулин, особено през първия месец на лечението с ACE инхибитор.

Етнически разлики:

Както при всички инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, периндоприл е значително по-неефективен за понижаване на кръвното налягане при хора от черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-голямата честота на разпространение на нискоренинови състояния сред чернокожи хипертоници.

Хирургично лечение/ анестезия:

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да причинят хипотония при анестезия, особено когато приложеният анестетик може да даде хипотония. По тази причина се препоръчва лечението с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим с удължено действие, като например периндоприл, да бъде спряно, ако е възможно, един ден преди операцията.

Аортна или митрална стеноза/ хипертрофична кардиомиопатия:

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

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. Пациенти, приемащи ACE инхибитори, при които се развива жълтеница или изразено повишаване на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на ACE инхибитора и да бъдат поставени под съответно медицинско наблюдение (вж. точка 4.8).



Хиперкалиемия:

При някои пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл, се наблюдава повишаване на серумния калий. Рисковите фактори за развитието на хиперкалиемия са бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни събития, особено дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременно използване на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или пациенти приемащи други лекарствени средства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин). Използването на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или съдържащи калий заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога летални аритмии. Ако едновременно използването на гореспоменатите средства се смята за подходяща, те трябва да бъдат използвани с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Свързани с индапамид:

Водно-електролитен баланс:

Нива на натрия:

Нивата на натрия трябва да се изследват преди началото на лечението, а след това периодично. Всяко диуретично лечение може да причини понижаване на нивата на натрия, което може да има сериозни последици. Понижаването на нивата на натрия може първоначално да бъде безсимптомно и затова е необходимо редовно изследване. Изследването трябва да бъде по-често при пациенти в старческа възраст и пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9).

Нива на калия:

Загубата на калий с хипокалиемия представлява основен риск при тиазидните диуретици и техните аналози. Рискът от настъпване на хипокалиемия (< 3,4 mmol/l) трябва да се предотвратява при някои високорискови популации, като пациенти в старческа възраст и/или с недोхранване, независимо дали приемат или не различни лекарства, пациенти с цироза с отоци и асцит, коронарна болест и пациенти със сърдечна недостатъчност.

В тези случаи хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на сърдечните гликозиди и риска от ритъмни нарушения.

Повишен риск има и при лица с удължен QT интервал, независимо дали той е вроден или ятрогенен по произход. Хипокалиемията, както и брадикардията, действа като фактор благоприятстващ настъпването на тежки ритъмни нарушения, особено *torsades de pointes*, които могат да бъдат летални.

Във всички случаи е необходимо по-често изследване на нивата на калий. Първото изследване на плазмените нива на калий трябва да се направи през първата седмица след започване на лечението.

При установяване на ниски нива на калия е необходима корекция.

Нива на калция:

Тиазидните диуретици и техните аналози могат да намалят отделянето на калций с урината и да предизвикат леко и преходно повишаване на плазмените нива на калция. Значителното повишение на нивата на калций може да се дължи на недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. В този случай лечението трябва да се спре преди изследването на паратиреоидната функция.

Кръвна захар

Проследяването на кръвната захар е важно при пациенти с диабет, особено при наличие на хипокалиемия.



Пикочна киселина:

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

Бъбречна функция и диуретици:

Тиазидните диуретици и техните аналози са напълно ефективни само при нормална бъбречна функция или при леко увредена (серумен креатинин приблизително под 25 mg/l, т.е. 220 $\mu\text{mol/l}$ при възрастни).

При пациенти в старческа възраст плазмените нива на креатинин трябва да бъдат коригирани според възрастта, телесното тегло и пола по формулата на Cockcroft:

$cl_{cr} = (140 - \text{възраст}) \times \text{телесно тегло} / 0,814 \times \text{серумен креатинин}$
където: възрастта се представя в години,
телесното тегло в kg
серумните нива на креатинина в $\mu\text{mol/l}$.

Тази формула е подходяща за мъже в старческа възраст и трябва да бъде адаптирана за жени чрез умножаване на резултата по 0,85. Хиповолемията, появила се в резултат на загуба на вода и натрий в началото на диуретичната терапия, предизвиква намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на нивата на уреята и креатинина. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност не води до нежелани последствия при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуващо бъбречно увреждане.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**Общи за периндоприл и индапамид**

Едновременна употреба не се препоръчва:

Литий:

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на лития и токсични реакции при едновременно приложение на литиеви препарати и АСЕ инхибитори. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може допълнително да повиши нивата на литий и да повиши риска от литиева интоксикация при приемането на АСЕ инхибитори. Употребата на периндоприл в комбинация с индапамид и литиеви препарати не се препоръчва. Но ако се наложи комбиниране с АСЕ-инхибитор и диуретик, трябва да се проведе внимателно проследяване на серумните нива на лития (вж. точка 4.4).

Комбинации, изискващи специално внимание:**Баклофен:**

Засилване на антихипертоничния ефект. Необходимо е проследяване на артериалното налягане и бъбречната функция, а при нужда и коригиране на дозата на антихипертоничното средство.

Нестероидни противовъзпалителни средства (включително ацетилсалицилова киселина във високи дози):

Когато АСЕ инхибитори се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина в дози за лечение на възпаления, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да се намали антихипертоничният ефект. Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция включително и възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо влошаване на бъбречната функция. Комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да се хидратират достатъчно и трябва да се обмисля периодично проследяване на бъбречната функция след започването на едновременна терапия и периодично



след това.

Комбинации, изискващи повишено внимание:

- Имипраминоподобни антидепресанти (трициклични), невролептици:

Повишен антихипертоичен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).

- Кортикостероиди, тетракозактид:

Намаляване на антихипертоичния ефект (задръжка на сол и вода, дължаща се на кортикостероидите).

- Други антихипертоични средства:

Употребата на други антихипертоични лекарствени продукти заедно с периндоприл/индапамид може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане.

Свързани с периндоприл:

Едновременна употреба не се препоръчва:

Калий-съхраняващи диуретици (спиронолактон, триамтерен, самостоятелно или в комбинация), калиеви соли:

АСЕ инхибиторите намаляват предизвиканата от диуретици загуба на калий. Калий-съхраняващите диуретици, напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или съдържащите калий заместители на готварската сол могат да доведат до значително увеличаване на нивата на калий (потенциално летално). Ако едновременната употреба е показана поради документирана хипокалиемия, те трябва да се използват с повишено внимание, като често се проследяват нивата на калий и се прави ЕКГ.

Комбинации, изискващи специално внимание:

- Антидиабетни средства (инсулин, хипогликемични сулфонамиди): Описани са за каптоприл и еналаприл.

Употребата на АСЕ инхибитори може да увеличи хипогликемичния ефект при диабетици, на които се прилага лечение с инсулин или хипогликемични сулфонамиди. Хипогликемичните реакции са много редки (подобряване на глюкозния толеранс, което води до намаляване на инсулиновите нужди).

Комбинации, изискващи повишено внимание:

Алопуринол, цитостатици или имunosупресивни средства, системни кортикостероиди или прокаинамид:

Едновременната употреба с АСЕ инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения.

Анестетици:

АСЕ инхибиторите могат да засилят хипотоничните ефекти на някои анестетици.

Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици):

Предшестващото лечение с високи дози диуретици може да доведе до загуба на обем и до риск от хипотония при започване на терапия с периндоприл.



Златни препарати:

Рядко се съобщава за нитритоидни реакции (симптоматиката включва зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти, провеждащи терапия с инжекционно злато (натриев ауротиомалат) и едновременно лечение с АСЕ-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 в комбинация с лекарствени продукти, които предизвикват *torsades de pointes*, като например антиаритмични средства от клас IA (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид); антиаритмични средства от клас III (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилюм, соталол); някои невролептици (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулприд, султоприд, тиаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол), други невролептици (пимозид); други вещества като например бепридил, цизаприд, дифеманил, интравенозен еритромицин, халофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, интравенозен винкамин, метадон, астемизол, терфенадин. Профилактика на хипокалиемията и ако е необходимо - корекция: проследяване на QT интервала.

- Лекарствени средства, понижаващи нивата на калия: амфотерицин В (за интравенозно приложение), глюкокортикостероиди и минералкортикостероиди (за системно приложение), тетракозактид, стимулиращи перисталтиката лаксативни средства:

Повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект).

Трябва да се проследяват нивата на калия и, ако е необходимо, да се коригират; особено внимание е необходимо в случай на лечение със сърдечни гликозиди. Трябва да се използват нестимулиращи лаксативни средства.

- Сърдечни гликозиди:

Хипокалиемията благоприятства токсичните ефекти на сърдечните гликозиди. Трябва да се проследяват нивата на калия и ЕКГ, а при нужда трябва да бъде направена преоценка на лечението.

Комбинации, изискващи повишено внимание:

- Метформин:

Лактатна ацидоза предизвикана от метформин, поради възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с диуретици и особено с бримкови диуретици. Да не се използва метформин, ако плазмените нива на креатинина надвишават 15 mg/l (135 micromol/l) за мъже и 12 mg/l (110 micromol/l) за жени.

- Контрастни средства, съдържащи йод:

В случай на дехидратация предизвикана от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при употреба на високи дози съдържащи йод контрастни средства. Трябва да се проведе рехидратация преди прилагането на съдържащото йод контрастно вещество.

- Калций (соли):

Риск от повишаване на нивата на калций, поради намалена елиминация на калций с урината.



- Циклоспорин:

Циклоспорин: риск от повишаване на нивата на креатинин без промяна на циркулиращия циклоспорин, даже и при липса на загуба на соли и вода.

4.6 Бременност и кърмене

Предвид ефектите на отделните компоненти в този комбиниран продукт по време на бременност и кърмене, Дакспамил ДУО не се препоръчва през първия триместър на бременността. Дакспамил ДУО е противопоказан през втория и третия триместър на бременността.

Дакспамил ДУО е противопоказан по време на кърмене. Затова трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати употребата на Дакспамил ДУО, като се вземе предвид ползата от лечението за майката.

Бременност

Свързани с периндоприл:

Не се препоръчва употребата на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността (вж. 4.4).

Употребата на ACE инхибитори е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са заключителни; не може да се изключи, обаче, малко увеличение на риска. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на друго антихипертонично лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължителното лечение с ACE инхибитор не се счете за крайно необходимо. Когато бременността е потвърдена, лечението с ACE инхибитори трябва незабавно да се преустанови и, ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение. Известно е, че експозицията на терапия с ACE инхибитори през втория и третия триместър на бременността предизвикват фетотоксичност при човека (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако е имало експозиция на ACE инхибитор от втория триместър от бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

Деца, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Свързани с индапамид:

Продължителната експозиция на тиазиди през третия триместър на бременността може да намали плазмения обем на майчиния организъм, както и утеро-плацентарния кръвоток, което може да причини фето-плацентарна исхемия и забавяне на растежа. Освен това има редки съобщения за хипогликемия и тромбоцитопения при новородените след експозиция близо до термина.

Кърмене

Дакспамил ДУО е противопоказан по време на кърмене.

Свързани с периндоприл:

Тъй като няма информация по отношение на употребата на периндоприл по време на кърмене, периндоприл не се препоръчва и са за предпочитане други лечения с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.



Свързани с индапамид:

Индапамид се екскретира с кърмата. Индапамид има голямо сходство с тиазидните диуретици, които са свързани в периода на кърмене с понижаване или дори спиране на отделянето на кърма. Може да се появи свръхчувствителност към сулфонамидни производни, хипокалиемия и ядрена жълтеница.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Свързани с периндоприл, индапамид и Дакспамил ДУО

Нито всяко от двете активни вещества, нито Дакспамил ДУО не повлияват състоянието на бдителност, но при някои пациенти могат да настъпят индивидуални реакции, свързани с понижаване на кръвното налягане, особено в началото на лечението или в комбинация с други антихипертонични средства.

В резултат на това може да се наруши способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Прилагането на периндоприл инхибира оста ренин-ангиотензин-алдостерон и води до тенденция към намаляване на загубата на калий, причинена от индапамид. Четири процента от пациентите на лечение с Дакспамил ДУО получават хипокалиемия (серумен калий < 3,4 mmol/l).

Следните нежелани лекарствени реакции биха могли да се наблюдават по време на лечение и са подредени според честотата си по следния начин:

Много чести ($\geq 1/10$);
чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);
нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);
редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);
много редки ($< 1/10\ 000$);
с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много редки:

- Тромбоцитопения, левкопения/неутропения, агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия.
- За анемия (вж. точка 4.4) се съобщава при лечение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим при специфични обстоятелства (пациенти с бъбречна трансплантация, пациенти, провеждащи хемодиализа).

Психични нарушения:

Нечести: Нарушения на настроението или съня.

Нарушения на нервната система:

Чести: Парестезия, главоболие, замаяване, световъртеж.

Много редки: Обърканост.

Нарушения на очите:

Чести: Нарушено зрение

Нарушения на ухото и лабиринта:

Чести: Шум в ушите.



Сърдечни нарушения:

Много редки: Аритмия, включително брадикардия, камерна тахикардия, предсърдно мъждене, стенокардия и миокарден инфаркт, вероятно вследствие на крайна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4).

Съдови нарушения:

Чести: Хипотония ортостатична или неортостатична (вж. точка 4.4)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: При употреба 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.

Диспнея.

Нечести: Бронхоспазъм.

Много редки: Еозинофилна пневмония, ринит.

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: Констипация, сухота в устата, гадене, болки в епигастриума, анорексия, повръщане, коремни болки, нарушения на вкуса, диспепсия, диария.

Много редки: Панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения:

Много редки: Хепатит, цитолитичен или холестатичен (вж. точка 4.4).

С неизвестна честота: В случай на чернодробна недостатъчност съществува риск от настъпване на чернодробна енцефалопатия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: Обрив, пруритус, макуло-папулозен обрив.

Нечести:

- Ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса, уртикария (вж. точка 4.4).
- Реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при лица предразположени към алергични и астматични реакции.
- Пурпура.

Възможно влошаване на съществуващ остър дисеминиран лупус еритематозус.

Много редки: еритема мултиформе, токсична епидермична некролиза, синдром на Stevens Johnson.

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: Мускулни крампи.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: Бъбречна недостатъчност:

Много редки: Остра бъбречна недостатъчност.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: Импотентност.

Общи нарушения и състояния на мястото на приложението:

Чести: Астения



Нечести: Потене.

Изследвания:

- Загуба на калий с особено сериозно намаляване на нивата на калий при някои рискови популации (вж. точка 4.4).
- Понижаване на нивата на натрий с хиповолемия, предизвикваща дехидратация и ортостатична хипотония.
- Повишаване на нивата на пикочната киселина и кръвната захар по време на лечението.
- Леко, обратимо след спиране на лечението повишаване на уреята и на плазмените нива на креатинин. Това повишаване е по-често в случаите на стеноза на бъбречните артерии, артериална хипотония лекувана с диуретици, бъбречна недостатъчност.
- Повишаване на нивата на калий, обикновено преходно.

Редки: Повишени плазмени нива на калция.

4.9 Предозиране

Най-често срещната нежелана реакция в случай на предозиране е хипотония, понякога свързана с гадене, повръщане, крампи, замайване, сънливост, обърканост, олигурия, която може да прогресира до анурия (дължаща се на хиповолемията). Може да настъпят нарушения на водно-солевия баланс (хипонатриемия, хипокалиемия).

Първите мерки, които трябва да се предприемат, включват бързо елиминиране на поетите продукти със стомашна промивка и/или приложение на активен въглен, последвани от възстановяване на водно-електролитния баланс до нормално състояние в специализирани лечебни заведения.

При значителна хипотония пациентът се поставя легнал по гръб с ниско положение на главата. Ако е необходимо, може да се приложи интравенозна инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид или да се приложи друг метод на увеличаване на циркулиращия обем. Периндоприлат, активната форма на периндоприл, може да се диализира (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: периндоприл и диуретици, АТС код: C09BA04

Дакспамил ДУО е комбинация от терт-бутиламинова сол на периндоприл, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, и индапамид, хлорсулфамоилен диуретик. Неговите фармакологични свойства произтичат от тези на всеки компонент поотделно и допълнително от тези, дължащи се на адитивното синергично действие в резултат на комбинирането на двата продукта.

Фармакологичен механизъм на действие

Свързан с Дакспамил ДУО

Дакспамил ДУО води до адитивен синергизъм на антихипертоничните ефекти на двата компонента.

Свързан с периндоприл:

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор), който превръща (конвертира) ангиотензин I в ангиотензин II (вазоконстриктор); допълнително



ензимът стимулира секрецията на алдостерон от надбъбречната кора и стимулира разграждането на брадикинин (вазодилатор) до неактивни хептапептиди. Това води до следния резултат:

- намаляване на алдостероновата секреция,
- увеличаване на плазмената ренинова активност, тъй като алдостеронът не може да осъществява отрицателната обратна връзка,
- намаляване на тоталното периферно съдово съпротивление, преимуществено в областта на съдовете, кръвоснабдяващи мускулите и бъбреците, без поява на придружаваща ретенция на сол и вода или рефлекторна тахикардия при продължително лечение.

Антихипертоничното 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 вазодилатиращия си ефект върху вените, вероятно предизвикан от промени в метаболизма на простагландините: намаляване на преднатоварването;
- чрез намаляване на общото периферно съдово съпротивление: намаляване на следнатоварването.

Изследвания на пациенти със сърдечна недостатъчност показват:

- намаляване на наляганията на пълнене на лявата и дясната камера,
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление,
- увеличаване на ударния обем на сърцето и подобряване на сърдечния индекс,
- увеличаване на регионалния кръвоток в мускулите.

Подобряват се и резултатите от изследването на издръжливост на физическо натоварване.

Свързан с индапамид:

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

Характеристики на антихипертоничното действие

Свързани с Дакспамил ДУО

При пациенти с хипертония, независимо от възрастта им, Дакспамил ДУО упражнява дозозависим антихипертоничен ефект по отношение на диастоличното и систоличното артериално налягане при легнало или изправено положение на тялото. Този антихипертоничен ефект продължава 24 часа. Намаляване на кръвното налягане се получава за по-малко от един месец, без тахифилаксия, при спиране на лечението няма ребаунд ефект. По време на клинични изпитвания при едновременното приложение на периндоприл и индапамид се получава антихипертоничен ефект от синергично естество по отношение на всеки от продуктите, приложен самостоятелно.

PICHEL, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо изпитване с активна контрола оценява с ехокардиография ефекта на комбинацията периндоприл/ индапамид върху левокамерната хипертрофия спрямо монотерапията с еналаприл.



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

В края на проучването LVMI е сигнификантно по-малък в групата с периндоприл/индапамид (-10.1 g/m^2) отколкото в групата с еналаприл (-1.1 g/m^2) сред популацията включваща всички рандомизирани пациенти. Междугруповата разлика в промяната на LVMI е $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

По-добър ефект върху LVMI е постигнат при дози периндоприл/индапамид, по високи от разрешените за [Дакспамил ДУО 2mg / 0,625mg таблетки] и [Дакспамил ДУО 4mg / 1,25mg таблетки].

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

Свързани с периндоприл:

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

Намаляване на систоличното и диастоличното артериално налягане се наблюдава при легнало и изпрвено положение на тялото.

Антихипертоничното действие след еднократен прием достига максимума си след 4 до 6 часа и се запазва в продължение на над 24 часа.

Съществува висока степен на остатъчно блокиране на ангиотензин-конвертиращия ензим към 24-ия час, приблизително 80%.

При пациенти с терапевтичен отговор нормализиране на кръвното налягане настъпва за един месец и се запазва без признаци за тахифилаксия..

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

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

При необходимост добавянето на тиазиден диуретик води до адитивен синергизъм.

Комбинацията на инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим с тиазиден диуретик понижава риска от хипокалиемия, свързан с монотерапията с диуретик.

Свързани с индапамид:

Индапамид, като монотерапия, има антихипертоничен ефект, който продължава 24 часа. Този ефект настъпва при дози, при които диуретичните ефекти са минимални.

Неговото антихипертонично действие е пропорционално на подобряването на артериалния комплайанс и на намаляването на общото и артериоларното периферно съдово съпротивление.

Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.

Когато една конкретна доза на тиазидните диуретици или техните аналози бъде превишена, антихипертоничният ефект достига плато, докато нежеланите ефекти продължават да се увеличават. Ако лечението е неефективно, дозата не трябва да се увеличава.

Освен това, доказано е, че в краткосрочен, средносрочен и дългосрочен план при пациенти с хипертония индапамид:

- не оказва влияние върху липидния метаболизъм: триглицеридите, LDL-холестерола и HDL-холестерола,



- не оказва влияние върху въглехидратния метаболизъм, дори и при пациенти с хипертония и диабет.

5.2 Фармакокинетични свойства

Свързани с Дакспамил ДУО

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

Свързани с периндоприл:

След перорално приложение резорбцията на периндоприл е бърза и максимална концентрация се достига за 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

Периндоприл е прекурсор. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достига кръвообращението под формата на активния метаболит периндоприлат. Освен активния метаболит периндоприлат, при метаболизирине на периндоприл се получават още пет метаболита, като всички те са неактивни. Максималната плазмена концентрация на периндоприлат се достига за 3 до 4 часа.

Тъй като приемът на храна намалява конверсията до периндоприлат, а оттам и бионаличността, солта на терт-бутиламинов периндоприл трябва да се приема перорално веднъж дневно, сутрин преди хранене.

Доказана е линейната зависимост между дозата на периндоприл и плазмената експозиция. Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързването на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, основно с ангиотензин-конвертиращия ензим, но зависи от концентрацията.

Периндоприлат се отделя с урината, а терминалният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, което води до равновесно състояние средно след 4 дни.

Елиминирането на периндоприлат е намалено при старческа възраст, а също и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност. При бъбречна недостатъчност се препоръчва дозата да се коригира, в зависимост от степента на нарушението (креатининовия клирънс). Клирънсът на периндоприлат при диализа е равен на 70 ml/min.

Кинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на изходното вещество е намален наполовина. Количеството на образувания периндоприлат обаче не намалява и затова не е необходимо да се коригира дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Свързани с индапамид:

Индапамид се резорбира бързо и напълно от храносмилателния тракт.

Максимална плазмена концентрация при хора се достига приблизително един час след перорално приложение на продукта. Свързването с плазмените протеини е 79%.

Елиминационният полуживот е между 14 и 24 часа (средно 18 часа). Многократно приложение не води до кумулация. Елиминирането е главно в урината (70% от дозата) и изпражненията (22%) под формата на неактивни метаболити.

Фармакокинетичните свойства не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дакспамил ДУО има малко по-висока токсичност в сравнение с тази на компонентите му. При плъхове не се наблюдава потенциране на бъбречните прояви. Комбинацията обаче предизвиква стомашно-чревна токсичност при кучета, а токсичните ефекти върху майчиния организъм са повишени при плъхове (в сравнение с периндоприл).

Но тези нежелани ефекти се наблюдават при дози, в сравнение с които използваните терапевтични дози се намират в обсега на сигурно безопасните. Предклиничните проучвания, проведени поотделно с периндоприл и индапамид, не са показвали генотоксичен, карциногенен и тератогенен потенциал.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксипропилбетадекс
Лактоза монохидрат
Повидон K25
Силикатна микрокристална целулоза
Колоиден хидратиран силициев диоксид
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

PVC/PVDC/Al блистери в Al сак с добавен сушител. След отваряне на Al сак: 6 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Блистери от алуминий/ алуминий. Блистери от PVC/PVDC/Al в Al сак с добавен сушител.
Да се съхранява под 30°C.
След отваряне на Al сак да се съхранява под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от алуминий/алуминий
Блистери от PVC/PVDC/Al в Al сак с добавен сушител.

Видове опаковки

Дакспамил ДУО 4 mg / 0,125 mg таблетки:

Блистерът съдържа 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovskova 57, 1000 Ljubljana
Словения



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20120498

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

08.10.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2012

