

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Код на продукта	20110360
Разрешение №	70095-07-10-2025
ВЗ/МА/МР -	
Срок на действие	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПОНТЕА 2 mg/0,625 mg таблетки

ПОНТЕА 4 mg/1,25 mg таблетки

PONTEA 2 mg/0,625 mg tablets

PONTEA 4 mg/1,25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2 mg/0,625 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 2 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*), еквивалентен на 1,669 mg периндоприл и 0,625 mg индапамид (*indapamide*).

Помощни вещества с известно действие: Всяка таблетка съдържа 58,47 mg лактоза монохидрат.

4 mg/1,25 mg таблетки

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

Помощни вещества с известно действие: Всяка таблетка съдържа 58,47 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

2 mg/0,625 mg таблетки: продълговати, бели таблетки, гравирани с „P” и „I” от двете страни на делителната черта от едната страна с делителна черта и от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4 mg/1,25 mg таблетки: продълговати, бели таблетки, гравирани с „PI” само от едната страна и равни от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония:

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

Начин на приложение: перорална употреба

Препоръчва се прием на една таблетка Понтеа 2 mg/0,625 mg дневно, за предпочитане сутрин преди ядене.



Дозата трябва да бъде титрирана според профила на пациента и клиничния отговор относно повлияване на кръвното налягане. Ако кръвното налягане не може да бъде оптимално контролирано, дозата може да бъде увеличена до една таблетка Понтеа 4 mg/1,25mg дневно.

Когато е клинично необходимо, може да се приложи директно превключване от монотерапия с периндоприл към Понтеа.

Ако е необходимо може да се извърши титриране на отделните компоненти.

Специални популации

Старческа възраст (вижте точка 4.4)

Лечението трябва да започне с дневна доза от 2mg/0,625mg в зависимост от бъбречната функция и отговора към повлияване на кръвното налягане.

Бъбречно увреждане (вж. точка 4.3 и 4.4)

Лечението е противопоказано при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-60 ml/min) се препоръчва началното лечение да започне с подходящи дози от комбинацията.

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.

Чернодробно увреждане (вж. точка 4.3 и 4.4)

Лечението е противопоказано при тежка чернодробна недостатъчност. Не се налага коригиране на дозите при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност.

Педиатрична популация

Понтеа не се препоръчва при деца и юноши, тъй като ефикасността и безопасността както на периндоприл монотерапия, така и комбинацията не е добре установена при тази група.

4.3 Противопоказания

Приложението на Понтеа е противопоказано при пациенти с:

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свързани с периндоприл

- свръхчувствителност 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);
- едновременната употреба на Понтеа с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан: Понтеа не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

Свързани с индапамид

- свръхчувствителност към някой от групата на сулфонамидите;
- тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min);



- чернодробна енцефалопатия;
- тежко чернодробно увреждане;
- хипокалиемия;
- по принцип приемът този лекарствен продукт не се препоръчва с едновременно приложение на антиаритмични средства, тъй като предизвикват torsades de pointes (вижте раздел 4.5);
- кърмене (вижте раздел 4.6).

Поради липса на достатъчен терапевтичен опит, ПОНТЕА не трябва да се прилага при:

- пациенти на хемодиализа;
- пациенти с нелекувана сърдечна декомпенсация.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Общи за периндоприл и индапамид

Литий

Обикновено не се препоръчва комбинирането на литий с комбинацията Периндоприл/Индапамид (вижте раздел 4.5).

Свързани с периндоприл

Риск от неутропения/агранулоцитоза при имunosупресирани пациенти

Рискът от развитие на неутропения се свързва с типа и дозата, и с клиничния статус на пациента. Рядко са наблюдавани при пациенти без усложнения, но може да се появи при пациенти с някаква степен на бъбречно увреждане, особено ако това е свързано с колагенози, например системен лупус еритематозус, склеродерма или са били подложени на лечение с имunosупресивни средства. Състоянието е обратимо след спиране на АСЕ инхибитора.

Стриктното съобразяване с определените 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 ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор при тези групи от пациенти.

Свърхчувствителност /ангиоедем (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 до пълно изчезване на симптомите. Отокът 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 предшестваща анамнеза за оток на Квинке, който не е свързан с лечението с АСЕ инхибитор са изложени на повишен риск от ангиоедем, докато приемат АСЕ инхибитор.

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



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

Едновременна употреба на mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) Пациенти със съпътстващо лечение с mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) може да са изложени на повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, с или без респираторно нарушение) (вж. точка 4.5).

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

Изолирани случаи на животозастрашаващи, продължителни анафилактоидни реакции на свръхчувствителност са съобщавани при пациенти, получаващи ACE инхибитори и подложени на десенсибилизиращо лечение с отрова от ципокрили (пчели, оси). Затова, ACE 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 ACE инхибитора 24 часа преди десенсибилизацията.

Пациенти, подложени на хемодиализа: анафилактоидни реакции по време на мембранната експозиция

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

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви соли

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

Бременност

ACE инхибитори, не трябва да се назначават по време на бременност. Освен, ако продължаване на лечението с ACE инхибитор не се счита за жизнено необходимо, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с добре установен профил на безопасност при бременност. Когато бременността е потвърдена, лечението с ACE инхибитори трябва да се преустанови веднага и ако е необходимо, да се премине на алтернативно лечение (вижте раздел 4.3 и 4.6).

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

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

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



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

Свързани с индапамид

При пациентите с нарушена чернодробна функция, 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).

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкротична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остра начална фаза на понижена зрителна острота, болка в окото, която се появява в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната закритоъгълна глаукома може да доведе до загуба на зрението. Като първоначална мярка, лечението трябва да бъде преустановено възможно най-бързо. Незабавна лекарска помощ и хирургична намеса може да се наложи, ако повишеното вътреочно налягане не може да бъде контролирано. Като рисков фактор за поява на закритоъгълна глаукома може да се счита анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Специални предпазни мерки

Свързани с Понтеа

Бъбречно увреждане

Лечението е противопоказано в случаи на 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 или при които кръвните показатели за функционалното състояние на бъбреците показват стойности, характерни за бъбречна недостатъчност. Лечението може да започне отново, или с по-ниска доза или 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

Има риск от внезапна хипотония 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 интеркурентна диария или повръщане), като при такива пациенти трябва редовно да се контролират плазмените електролити.

При развитие на хипотония трябва да се приложат физиологични солеви разтвори като интравенозна инфузия.

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



Стойности на калий

Комбинацията периндоприл/индапамид, не може да предотврати развитието на начална хипокалиемия, особено при пациенти със захарен диабет или с бъбречна недостатъчност. Затова подобно на други антихипертензивни комбинации, съдържащи диуретик - нивата на серумния калий трябва да се мониторира редовно по време на лечението.

Свързани с периндоприл

Кашлица

При използване на ACE инхибитори се съобщава за суха кашлица. Тя се характеризира със своята продължителност и с нейното изчезване след прекратяването на лечението. При възникване на този симптом трябва да се има предвид ятрогенна етиология. В случай, че се предпочита приема на ACE инхибитор, продължаването на лечението при появата на кашлица трябва да се преоценява.

Деца

Няма достатъчен клиничен опит относно ефикасността и поносимостта на периндоприл при деца и подрастващи като монотерапия или в комбинация.

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. от намален прием на сол в резултат на диета, предишно диуретично лечение), при пациенти с първоначално ниско кръвно налягане, при бъбречна артериална стеноза, при застойна сърдечна недостатъчност, а също и при чернодробна цироза с отоци и асцит.

Следователно блокирането на тази система с ACE инхибитор и диуретик може да предизвика, особено по време на първото приемане на лекарствения продукт и през първите две седмици внезапно спадане на кръвното налягане, повишаване на нивата на серумния креатинин, което говори за функционална бъбречна недостатъчност. Понякога това настъпва остро, но рядко и по различно време в хода на лечението. В такива случаи е целесъобразно да се започне лечението с периндоприл с ниски дози, които постепенно да се повишават.

Старческа възраст

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

Пациенти с потвърдена 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, когато Понтеа е предписан на пациенти с 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, тъй като една част от тези пациенти могат да развият функционална бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима след прекратяване на лечението.

Други популации, изложени на риск

Лечението на пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас IV) или инсулино-зависим 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 не трябва да се спира приемането на бета-блокери: лечение с ACE инхибитора трябва да се добави към лечението с бета-блокери.

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 ACE инхибитора.

Леко понижаване на стойностите на хемоглобина възниква в периода 1^{ва} - 6-ти месец от началото на лечението и остава непроменена впоследствие. Лечението може да продължи при редовни кръвни изследвания.

Хирургични интервенции

ACE инхибиторите могат да причинят хипотония по време на анестезия - най-вече, ако се прилагат едновременно с анестетици с хипотензивен потенциал. Когато е възможно, се препоръчва да се прекрати приемането на периндоприл един ден преди операцията.

Аортна 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 остра чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром е неизвестен. Пациенти, приемащи ACE инхибитори, които развият жълтеница или се наблюдава повишаване на чернодробните ензими трябва да прекратят приемането на ACE инхибитора и да получат подходящо медицинско наблюдение (виж раздел 4.8).

Серумен калий

ACE инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или котримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи ACE инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Свързани с индапамид

Водно-електролитен баланс



Нива на натрий

Преди началото на лечението трябва да се измерят стойностите на серумния натрий и след това да се проследяват на редовни интервали. Всяка диуретична терапия може да предизвика понижаване на серумния натрий, понякога със сериозни последици. Първоначално понижаването на стойностите на натрий може да бъде асимптоматично. Затова е необходимо редовно проследяване и трябва да бъде по-често при пациенти в старческа възраст и при пациенти с чернодробна цироза (виж раздели 4.8 и 4.9).

Плазмен калий

Голям риск при лечение с тиазидни диуретици и техните аналози е загуба на калий и хипокалиемията. Рискът от понижени стойности на серумния калий ($< 3,4 \text{ mmol/l}$) трябва да бъде предотвратен при високо рисковите пациенти такива като: пациенти в старческа възраст, и/или такива с недोхранване, 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 увеличава миокардната токсичност на сърдечните гликозиди и риска от ритъмни нарушения.

Рискови са и пациенти с удължен QT интервал, независимо дали е от наследствен или ятрогенен произход. Хипокалиемията, както и брадикардията са предиспозиционни фактори за начало на тежки, потенциално застрашаващи ритъмни нарушения, най-вече *torsades de pointes*, които могат да бъдат фатални.

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

Ако се установят ниски стойности на калия, те трябва да бъдат коригирани. Хипокалиемия, установена заедно с ниска серумна концентрация на магнезий, може да не се повлияе от лечението, освен ако серумният магнезий не бъде коригиран.

Плазмен магнезий:

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

Нива на калций

Тиазидните диуретици и техните аналози могат да понижат уринната екскреция на калций и да предизвикат леко и преходно повишаване на плазмените нива на калций.

Значителното повишение може да е признак на недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. При такива случаи, лечението трябва да се спре преди изследването на паратиреоидната функция.

Кръвна захар

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

Пикочна киселина

Рискът от подагра може да се повиши при пациентите с хиперурикемия.

Бъбречна функция и диуретици

Тиазидните диуретици и техните аналози са напълно ефективни само когато бъбречната функция е нормална или леко нарушена (стойности на серумен креатинин по-ниски от около 25 mg/l , т.е. серумен креатинин $< 220 \text{ } \mu\text{mol/l}$ при възрастни).



При пациенти в старческа възраст, стойностите на серумния креатинин трябва да се изчислят съобразно възрастта, телесното тегло и половата принадлежност, 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 $\mu\text{mol/l}$).

Тази формула е подходяща за мъже в старческа възраст. При жени, стойностите се калкулират като се използва горната формула, но умножена по 0,85.

Хиповолемията, появила се в резултат на загубата на вода и натрий, предизвикана от диуретика 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 функционална 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.

Помощни вещества

Този продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързани с Понтеа

Комбинации, които не се препоръчват

Литий

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

Едновременна употреба, която изисква повишено внимание

Баклофен

Едновременният прием на антихипертензивни лекарства с баклофен може да засили хипотонията. Дозата на ПОНТЕА трябва да бъде адаптирана и трябва внимателно да се проследява кръвното налягане.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (например ацетилсалицилова киселина във високи дози): приемът им може да намали диуретичният, натриуретичния и антихипертензивния ефект при някои пациенти. При пациенти в старческа възраст и такива, които може да са дехидратирани, съществува риск от остра бъбречна недостатъчност, затова при



започване на лечение, трябва да се проследи бъбречната функция и пациентите да бъдат достатъчно хидратирани.

Едновременна употреба, която изисква някои предпазни мерки

Антидепресанти, производни на имипрамина (трициклични антидепресанти), невролептици: Едновременното приложение на тези лекарствени продукти предизвиква засилване на антихипертензивния ефект - и риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).

Кортикостероиди, тетракозактид

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

Други антихипертензивни лекарствени продукти

Едновременната употреба на периндоприл/индапамид и други антихипертензивни продукти може допълнително да понижи кръвното налягане.

Възможни взаимодействия свързани с периндоприл

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

Комбинации, които са противопоказани

Лекарствени продукти, които повишават риска от ангиоедем

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4).

Комбинации, които не се препоръчват

Калий-съхраняващите диуретици (спиронолактон, триамтерен, самостоятелно или в комбина-

Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитор, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато цилазаприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на цилазаприл с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

Лекарствени продукти, повишаващи риска от ангиоедем

mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Едновременна употреба, изискваща специално внимание

Антидиабетни лекарствени продукти (инсулин, хипогликемични продукти от сулфонилмиден тип)
докладвани при употреба на каптоприл и еналаприл



АСЕ инхибиторите могат да засилят хипогликемичния ефект при диабетици, които приемат инсулин и хипогликемични средства (сулфонамиди). Много рядка е появата на хипогликемични епизоди (подобряване на глюкозния толеранс и понижаване на нуждите от инсулин).

Комбинации, които изискват специално внимание

Анестетици

АСЕ инхибиторите могат да засилят хипотензивния ефект на определени анестетици. Поради това комбинацията периндоприл/индапамид трябва да се избягва в такива случаи.

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 лечение с високи дози диуретици може да доведе дехидратация и риск от хипотония при започване на лечение с периндоприл.

Циклоспорин

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Хепарин

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия.

Свързани с индапамид

Комбинации, които не се препоръчват

Султоприд: Повишен риск от камерна аритмия, особено *torsades de pointes* (хипокалиемията улеснява появата на тази нежелана реакция) (вижте точка 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 невролептици (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулприд, триаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол), други невролептици (пимозид); други субстанции като бепридил, цизаприд, дифеманил, интравенозен еритромицин, халофантрин, 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, понижаващи калия (интравенозен амфотерцин В, системни глюко- и минералкортикоиди, тетракосантид, стимулиращи лаксативи)

Повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект).

Контрол и при нужда корекция на хипокалиемията. Специално внимание се изисква при пациенти на лечение със сърдечни гликозиди. Трябва да се използват лаксативни средства без стимулиращо действие.

Дигиталисови препарати:



Хипокалиемията и/или хипомагнезиемията предразполагат към дигиталисова токсичност. Препоръчва се да се проследява плазмения калий, магнезий и ЕКГ и, ако е необходимо, лечението да бъде коригирано.

Едновременна употреба, която изисква предпазни мерки

Метформин

Метформин може да предизвика бъбречно увреждане, което да доведе до лактатна ацидоза. Това състояние е свързано с употреба на диуретици (основно бримкови).

Трябва да се избягва употребата на метформин при плазмени стойности на креатинина превишаващи 15 mg/l (135 µmol/l) при мъжете и 12 mg/l (100 µmol/l) при жените.

Йод-съдържащи контрастни средства

В случай на дехидратация, предизвикана от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, най-вече при употребата на високи дози йод-съдържащи контрастни средства. Трябва да се проведе рехидратация още преди въвеждането на йод-съдържащия препарат.

Калций (соли)

Риск от хиперкалциемия, дължащ се на понижената екскреция на калций в урината.

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 Фертилитет, бременност и кърмене

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

Бременност

Няма убедителни епидемиологичните доказателства по отношение на риска от тератогенност, свързана с експозиция с ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността, но въпреки това не може да се изключи вероятността за минимален риск.

Освен ако терапията с ACE инхибитор не се счита за жизнено необходима, пациентките, които планират бременност трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с добре установен профил на безопасност за употреба при бременност. При установяване на бременност лечението с ACE инхибитор 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 триместер индуцира при човека фетотоксичност (отслабване на бъбречната функция, олигохидрамниоза, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вижте 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).

Индапамид е сулфонамиден диуретик и приложението му при бременни жени трябва да се избягва. Диуретици не трябва да се назначават при физиологичен оток при бременни (това състояние не изисква лечение).

Продължителното използване на тиазидни диуретици по време на третия триместър от бременността може да редуцира плазмения обем при майката, а също и маточно-плацентарно 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

Тъй като няма информация за екскрецията на периндоприл в майчиното мляко, той не се препоръчва и по време на кърмене. Препоръчва се алтернативно лечение с продукт с по-добре установен профил на безопасност, особено в случай на кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Индапамид е противопоказан при кърмене. 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.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

ПОНТЕА незначително или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Нито един от двата лекарствени продукта не повлиява на вниманието - нито по отделно, нито в комбинация, при някои пациенти обаче 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 резултат на това, способността да се шофира и да се работи с машини може да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Периндоприл инхибира ренин-ангиотензин-алдостероновата система и намалява загубата на калий, причинена от индапамид. Хипокалиемия (серумни нива на калий $<3,4 \text{ mmol/l}$) са наблюдавани при около 4% от пациентите, които приемат комбинация периндоприл и индапамид.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са хипокалиемия, реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при лица, предразположени към алергични и астматични реакции и макулопапуларни обриви.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, които могат да възникнат по време на периндоприл и индапамид се класифицират в следните групи в зависимост от следната честота:

Много чести ($>1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), много редки ($<1/10000$), с неизвестна честота – не може да бъде направена оценка от наличните данни.

Ендокринни нарушения

Редки: Синдром на неподходяща секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)

Нарушение на метаболизма и храненето

Чести: Хипокалиемия (вж. точка 4.4)

Нечести: Хипонатриемия (вж. точка 4.4)

Редки: Хипохлориемия

Хипомагнезиемия

Психични нарушения

Нечести: депресия



Съдови нарушения

Нечести: хипотония (ортостатична или не)

Редки: зачервяване

С неизвестна честота: Феномен на Raynaud

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: Тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия.

Анемия (вижте раздел 4.4) е била докладвана с ACE инхибитор и при определени обстоятелства (пациенти с бъбречен трансплантант, пациенти подложени на хемодиализа).

Нарушения на нервната система

Нечести: Главоболне, астения, чувство на замаяност, промяна в настроението и/или нарушение на съня, парестезия.

Нарушения на очите:

С неизвестна честота: хороидален излив, остра миопия, остра закритоъгълна глаукома.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Докладвано е за суха кашлица при употреба на ACE инхибитори

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Запек, сухота в устата, гадене, епигастрална болка, анорексия, абдоминална болка, нарушения на вкуса.

Много редки: Панкреатит, в случай на чернодробна недостатъчност; има вероятност от развитие на чернодробна енцефалопатия (вижте раздел 4.3 и 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични при индивиди, предразположени към алергични астматични реакции

Макулопапуларни ерупции, пурпура, влошаване на съществуващ дисеминиран лупус еритематодес.

Кожен обрив.

Редки: Обостряне на псориазис

Много редки: Ангиоедем (едем на Квинке) –вижте раздел 4.4

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Крампи

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: Остра бъбречна недостатъчност, анурия/олигурия

Нарушения на репродуктивната система и гърдата

Нечести: Еректилна дисфункция

Изследвания:

- Повишаване на нивата на пикочна киселина и кръвна захар по време на лечението;



- Леко повишаване на нивата на уреята и нивата на креатинин в плазмата, което е обратимо при прекратяване на лечението. Това повишаване се среща по-често в случай на стеноза на бъбречната артерия, артериална хипертония, лекувана с диуретици, бъбречна недостатъчност;
- Повишени нива на калий, което обикновено е преходно.

Редки ($\geq 1/10,000$, до $< 1/1,000$):

- Увеличени плазмени нива на калций

Описание на избраните нежелани реакции

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

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ №8

1303 София

тел.: +3592 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Най-честата проява на предозирането е хипотонията. Могат да възникнат допълнително гадене, повръщане, мускулни крампи, замаяване, сънливост, психични нарушения, олигурия прогресираща до анурия (дължаща се на хиповолемията), нарушения на електролитния и водния баланс (хипонатриемия и хипокалиемия).

Първите мерки, които трябва да бъдат взети се състоят в бързо елиминиране на продуктите чрез стомашна промивка и/или приемане на активен въглен, едновременно с възстановяване на течностите и електролитния баланс в специален център до пълното им нормализиране.

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: ACE инхибитор и диуретик.

АТС код: C09BA04



Понтеа е комбинация от сол на терт-бутиламинов периндоприл и индапамид, предназначени за пациенти, чието кръвно налягане не може да бъде адекватно контролирано само с монотерапия с периндоприл. Солта терт-бутиламинов периндоприл е инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим. Индапамид е хлоросулфамониев 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 Понтеа

Понтеа 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 ангиотензинконвертиращия ензим стимулира секрецията на алдосерон от надбъбречната кора и стимулира разграждането на брадикинин- вещество с вазодилаторен ефект, до неактивни хептапептиди. Това води до:

- намаляване на алдостероновата секреция
- повишаване на активността на плазмения ренин, тъй като алдостерона няма как повече да упражнява своя негативен ефект
- понижаване на общото периферно съпротивление с преференциално действие върху съдовете в мускулите и бъбреците, без придружаващи задръжка на сол и вода или рефлексна тахикардия при продължително лечение.

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

Периндоприл действа чрез неговия активен метаболит периндоприлат. Останалите му 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 Понтеа



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. Понижаването 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 едновременно приложение на периндоприл и индапамид доведе до антихипертензивно действие със синергичен характер на действие от страна на всеки един от продуктите, приложен поотделно.

Свързани с периндоприл

Периндоприл е активен при всички степени на хипертонията (от лека до 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.

При пациентите, отговарящи на терапията, регулирането на кръвното налягане се постига в срок от 1 месец и се запазва без появата 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 антихипертензивно действие, което продължава 24 часа. Това действие се наблюдава при дози, при които диуретичните свойства са минимални. Неговото антихипертензивно 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, антихипертензивното 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.

Свързани с периндоприл

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPRION (клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите



на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VANEPRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия. Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представящите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Свързани с Понтеа

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 кръвообращението под формата на активния метаболит периндоприлат. Освен активния периндоприлат, периндоприл има пет други метаболита, всички неактивни. 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-бутиламинова сол трябва да се прилага орално в еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

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

Обемът на разпределение е приблизително 0,21/kg за несвързания периндоприл периндоприлат с плазмените протеини е 20%, главно с ангиотензин конвертиращия ензим в зависимост от концентрацията.

Периндоприлат се елиминира чрез урината и времето на полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, рефlekтирайки 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. Коририране 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

Абсорбция

Индапамид бързо и напълно се абсорбира от храносмилателния тракт.

При хората пикови плазмени нива се достигат приблизително за един час след орално приложение на лекарствения продукт. Свързването с плазмените протеини е 79 %.

Елиминиране

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.

Специална популация

Бъбречна недостатъчност

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 гено-токсичност, карциногенен и тератогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Силициев диоксид, колоиден, хидрофобен

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

2 месеца след първото отваряне на ламинираната торбичка, съдържаща блистерната лента с таблетки.

6.4 Специални условия на съхранение



За 2 mg/0,625 mg и 4 mg/1,25 mg , опаковани в PVC/PVDC-Алуминий блистери:

Да се съхранява в оригиналната опаковка за защита от влага.

Когато не е отворена опаковката, този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Веднъж след като се отвори ламинираната торбичка, блистерните ленти трябва да се съхраняват във външната картонена кутия при температура под 30°C.

За 4 mg/1,25 mg, опаковани в Алуминий-Алуминий блистери:

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

6.5 Данни за опаковката

2 mg/0,625 mg и 4 mg/1,25 mg, опаковани в PVC/PVDC-Алуминий блистери:

Таблетките са опаковани PVC/PVDC-Алуминий блистери, поставени в защитна ламинирана торбичка, с десикатор за защита от изсъхване и влага, поставени в картонена кутия. Десикаторът не трябва да се поглъща.

4 mg/1,25 mg, опаковани в Алуминий-Алуминий блистери:

Таблетките са опаковани в Алуминий-Алуминий блистери, поставени в картонена кутия.

Размери на опаковките:

30, 90 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №: 20110359

Регистрационен №: 20110360

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

Дата на първо разрешаване: 06.06.2011

Дата на последно подновяване: 28.03.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09.2025

