

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pediur (4+1,25)mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 3,338 mg περινδοπρίλη που αντιστοιχεί σε 4 mg tert-βουτυλάμινο περινδοπρίλη και 1,25 mg ινδαπαμίδα.

Έκδοχο με γνωστή δράση: 61,53 mg μονοϋδρική λακτόζη
Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκό, δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες. Το Pediur (4+1,25) mg ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται κατάλληλα μόνο με περινδοπρίλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ένα δισκίο Pediur (4+1,25) mg καθημερινά σε μία λήψη, κατά προτίμηση το πρωί και πριν το φαγητό.

Αν είναι δυνατόν, συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης με τα επιμέρους συστατικά σε κάθε ασθενή. Το δισκίο Pediur (4+1,25) mg πρέπει να χρησιμοποιείται όταν η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με δισκίο των 2 mg tert-βουτυλάμινο περινδοπρίλη + 0,625 mg ινδαπαμίδα (όπου διατίθεται). Εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητο, μπορεί να πραγματοποιηθεί άμεση αλλαγή από μονοθεραπεία σε Pediur (4+1,25) mg δισκίο.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (βλ. παράγραφο 4.4)

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει μετά από αξιολόγηση της ανταπόκρισης της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας.

Νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min), η θεραπεία αντενδείκνυται.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 ml/min) συνιστάται να ξεκινά η θεραπεία με την κατάλληλη δόση του ελεύθερου συνδυασμού.

Σε ασθενείς στους οποίους η κάθαρση της κρεατινίνης είναι μεγαλύτερη ή ίση των 60ml/min δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.

Η συνήθης ιατρική πρακτική περιλαμβάνει περιοδικό έλεγχο της κρεατινίνης και του καλίου.

Ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2)

Σε περίπτωση σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας, η θεραπεία αντενδίδκνυται.

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της perindopril arginine/indapamide στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Το Pediar 4mg/1.25 δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Σχετικές με την περινδοπρίλη:

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιονδήποτε άλλον αναστολέα του ΜΕΑ.
- Ιστορικό αγγειοοίδηματος (οίδημα Quincke) που έχει σχέση με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.4).
- Κληρονομικό/ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Η ταυτόχρονη χρήση του Pediar (4+1,25)mg με προϊόντα που περιέχουν αλίσκικρένη αντενδίδκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Σχετικές με την ινδαπαμίδη:

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιεσδήποτε άλλες σουλφοναμίδες.
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).
- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια.
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.
- Υποκαλιαιμία.
- Ως γενικός κανόνας ισχύει ότι το φάρμακο δε συνιστάται σε συνδυασμό με μη αντιαρρυθμικούς παράγοντες που προκαλούν torsades de pointes (βλ. παράγραφο 4.5).
- Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6)

Σχετικές με το Pediar (4+1,25)mg:

- Υπερευαισθησία σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Λόγω της έλλειψης επαρκούς θεραπευτικής εμπειρίας, το Pediar (4+1,25)mg δεν πρέπει να χορηγείται:

- Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.
- Σε ασθενείς με μη θεραπευόμενη μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ειδικές προειδοποιήσεις

Κοινές για την περινδοπρίλη και την ινδαπαμίδη:

Λίθιο

Η συγχορήγηση λιθίου με το συνδυασμό περινδοπρίλης και ινδαπαμίδης συνήθως δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Σχετικές με την περινδοπρίλη:

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης δεν συνιστάται. (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα που περιέχουν άλατα καλίου:

Ο συνδυασμός περινδοπρίλης με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα που περιέχουν άλατα καλίου συνήθως δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία / θρομβοπενία/αναιμία

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και χωρίς άλλους παράγοντες επιπλοκής, σπάνια εκδηλώνεται ουδετεροπενία. Η περινδοπρίλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με αγγειακή νόσο κολλαγόνου, ανοσοκατασταλτική αγωγή, αγωγή με αλλοπουρινόλη ή προκαϊναμίδη ή συνδυασμό αυτών των παραγόντων επιπλοκής, ιδιαίτερα εάν υπάρχει προϋπάρχουσα διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς εκδήλωσαν σοβαρές λοιμώξεις, οι οποίες, σε λίγες περιπτώσεις, δεν ανταποκρίθηκαν σε εντατική αντιβιοτική θεραπεία. Εάν σε αυτούς τους ασθενείς χορηγείται περινδοπρίλη, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε να αναφέρουν οποιοδήποτε σημείο λοίμωξης (π.χ. πονόλαιμος, πυρετός) (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Υπερευαισθησία/αγγειοοίδημα

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, της γλωττίδας ή/και του λάρυγγα έχει σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης (βλ. παράγραφο 4.8). Μπορεί να εκδηλωθεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η χορήγηση περινδοπρίλης πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να εφαρμόζεται η δέουσα παρακολούθηση, ώστε να εξασφαλίζεται η πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων πριν την αποχώρηση του ασθενή. Στις περιπτώσεις όπου το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και τα χείλη, η κατάσταση υποχωρεί συνήθως χωρίς αγωγή, παρ' όλο που τα αντισταμινικά έχουν αποδειχθεί χρήσιμα για την ανακούφιση από τα συμπτώματα.

Αγγειοοίδημα που συνδέεται με λαρυγγικό οίδημα μπορεί να είναι θανατηφόρο. Όταν έχουν προσβληθεί η γλώσσα, η γλωττίδα ή ο λάρυγγας, με πιθανότητα απόφραξης των αεροφόρων οδών, πρέπει άμεσα να χορηγείται η δέουσα θεραπεία, που μπορεί να περιλαμβάνει υποδόρια έγχυση διαλύματος επινεφρίνης 1:1000 (0,3 ml έως 0,5 ml) ή/και μέτρα για την εξασφάλιση ανοικτών αεροφόρων οδών.

Έχει αναφερθεί ότι οι μαύροι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα εκδήλωσης αγγειοοιδήματος, συγκριτικά με τους μη μαύρους.

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, το οποίο δε σχετίζεται με αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ, μπορεί να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος όταν λαμβάνουν αναστολέα του ΜΕΑ

(βλ. παράγραφο 4.3).

Εντερικό αγγειοίδημα έχει σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ. Οι ασθενείς αυτοί εκδήλωσαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο). Σε κάποιες περιπτώσεις, δεν υπήρχε προηγούμενο αγγειοίδημα του προσώπου και τα επίπεδα C-1 εστεράσης ήταν φυσιολογικά. Το αγγειοίδημα διαγνώστηκε με διαδικασίες που περιλάμβαναν κοιλιακή αξονική τομογραφία ή υπέρηχο ή χειρουργική επέμβαση και τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή του αναστολέα του ΜΕΑ. Το εντερικό αγγειοίδημα θα πρέπει να εντάσσεται στη διαφορική διάγνωση των ασθενών οι οποίοι ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ και εκδηλώνουν κοιλιακό άλγος.

Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους):

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αγγειοίδημα (π.χ. πρήξιμο των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς επιδείνωση του αναπνευστικού (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση

Έχουν γίνει μεμονωμένες αναφορές για ασθενείς που παρουσίασαν παρατεταμένες, απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις με τη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ, κατά τη διάρκεια θεραπείας απευαισθητοποίησης με τοξίνη υμενοπτέρων (μέλισσες, σφήκες). Οι αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να χορηγούνται με επιφύλαξη σε αλλεργικούς ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία απευαισθητοποίησης και να αποφεύγονται στους ασθενείς που ακολουθούν ανοσοθεραπεία με τοξίνη. Ωστόσο, οι αντιδράσεις αυτές μπορούν να προληφθούν με την προσωρινή διακοπή των αναστολέων του ΜΕΑ για τουλάχιστον 24 ώρες πριν τη θεραπεία, σε ασθενείς που απαιτούν τόσο χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ όσο και απευαισθητοποίησης.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την αφαίρεση LDL

Σπάνια, ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά την αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) με θειική δεξτράνη εκδήλωσαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές αποφεύχθηκαν με την προσωρινή διακοπή της αγωγής με αναστολέα του ΜΕΑ πριν από κάθε αφαίρεση.

Ασθενείς σε αιμοκάθαρση

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής ροής (π.χ., AN 69®) ενώ ταυτόχρονα λαμβάνουν αναστολέα του ΜΕΑ. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης διαφορετικού είδους μεμβράνης αιμοκάθαρσης ή διαφορετικής κατηγορίας αντιυπερτασικού παράγοντα.

Κύηση

Δε θα πρέπει να ξεκινάει αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη, πρέπει να αντικαθιστούν την αγωγή τους με εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές που διαθέτουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την εγκυμοσύνη, εκτός εάν η εξακολούθηση της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ κρίνεται σημαντική. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και, αν απαιτείται, θα πρέπει να χορηγείται εναλλακτική αγωγή (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Σχετικές με την ινδαπαμίδη

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Σε περίπτωση ηπατικής βλάβης, τα θειαζιδικά και παρόμοιας δράσης διουρητικά είναι δυνατόν να προκαλέσουν ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Στην περίπτωση αυτή, η χορήγηση του διουρητικού πρέπει να διακόπτεται άμεσα.

Φωτοευαισθησία

Περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά και παρόμοιας δράσης διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί αντίδραση φωτοευαισθησίας κατά τη διάρκεια της αγωγής, συνιστάται η διακοπή της αγωγής. Εάν κρίνεται απαραίτητη η εκ νέου χορήγηση του

διουρητικού, συνιστάται να προστατεύονται οι εκτεθειμένες στον ήλιο ή την τεχνητή ακτινοβολία UVA περιοχές.

Προφυλάξεις για τη χρήση

Κοινές για την περινδοπρίλη και την ινδαπαμίδη:

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε περίπτωση σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), η θεραπεία αντενδείκνυται.

Σε ορισμένους υπερτασικούς ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα εμφανή νεφρική βλάβη και για τους οποίους οι αιματολογικές εξετάσεις δείχνουν λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και ενδεχομένως να επαναληφθεί είτε σε μειωμένη δόση είτε με ένα από τα δύο συστατικά της.

Στους ασθενείς αυτούς, η συνήθης ιατρική παρακολούθηση περιλαμβάνει περιοδικό έλεγχο του καλίου και της κρεατινίνης, μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας και στη συνέχεια ανά 2 μήνες κατά την περίοδο της θεραπείας συντήρησης. Νεφρική ανεπάρκεια έχει κυρίως αναφερθεί σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή υποθάλπουσα νεφρική ανεπάρκεια συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας.

Το φάρμακο συνήθως δεν συνιστάται σε περίπτωση αμφοτερόπλευρης στένωσης νεφρικής αρτηρίας ή ενός μόνο λειτουργικού νεφρού.

Υπόταση και διαταραχή του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών

Υπάρχει κίνδυνος αιφνίδιας υπότασης παρουσία προϋπάρχουσας έλλειψης νατρίου (ιδιαίτερα σε άτομα με στένωση της νεφρικής αρτηρίας). Επομένως, τα κλινικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών, που μπορεί να παρουσιασθούν με την ευκαιρία ενός παρεμβληθέντος επεισοδίου διάρροιας ή εμετών, πρέπει να εξετάζονται συστηματικά. Στους ασθενείς αυτούς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά οι ηλεκτρολύτες στο πλάσμα.

Σημαντική υπόταση μπορεί να απαιτεί την ενδοφλέβια έγχυση ισοτονικού αλατούχου ορού. Παροδική υπόταση δεν αποτελεί αντένδειξη για τη συνέχιση της θεραπείας. Μετά την ικανοποιητική αποκατάσταση του όγκου του αίματος και της αρτηριακής πίεσης, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί είτε με μειωμένη δοσολογία είτε με ένα μόνο από τα συστατικά της.

Επίπεδα καλίου

Ο συνδυασμός περινδοπρίλης και ινδαπαμίδης δεν αποκλείει την εμφάνιση υποκαλιαιμίας, κυρίως σε ασθενείς με διαβήτη ή νεφρική ανεπάρκεια. Όπως συμβαίνει με όλα τα αντιυπερτασικά που περιέχουν διουρητικό, πρέπει να πραγματοποιείται τακτικός έλεγχος των επιπέδων καλίου στο πλάσμα.

Εκδοχα:

Το Pediar (4+1,25)mg δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα ανεκτικότητας στην γαλακτόζη, με ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή με σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης.

Σχετικές με την περινδοπρίλη:

Βήχας

Βήχας ξηρός έχει αναφερθεί με τη χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Χαρακτηρίζεται από την επιμονή του αλλά και από την εξαφάνισή του με τη διακοπή της θεραπείας. Η ιατρογενής αιτιολογία πρέπει να εξετάζεται για το σύμπτωμα αυτό. Στην περίπτωση όπου εξακολουθεί να προτιμάται η χορήγηση αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, μπορεί να εξεταστεί η συνέχιση της θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η αποτελεσματικότητα και η ανοχή της περινδοπρίλης, μόνης ή σε συνδυασμό σε παιδιά και εφήβους, δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Κίνδυνος αρτηριακής υπότασης και /ή νεφρικής ανεπάρκειας (σε περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας, αποβολής ύδατος και ηλεκτρολυτών κλπ.)

Σημαντική διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης παρατηρείται ιδιαίτερα όταν υπάρχει σημαντική αποβολή ύδατος και ηλεκτρολυτών (αυστηρή δίαιτα με περιορισμό του νατρίου ή παρατεταμένη διουρητική θεραπεία), σε ασθενείς με αρτηριακή πίεση αρχικά χαμηλή, σε περίπτωση στένωσης της νεφρικής αρτηρίας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή κίρρωσης με ασκίτη και οίδημα.

Ο αποκλεισμός αυτού του συστήματος με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης μπορεί κατά συνέπεια να προκαλέσει, κυρίως κατά την πρώτη λήψη και κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες θεραπείας, απότομη πτώση της πίεσης και / ή αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στο πλάσμα, η οποία δηλώνει λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, αυτή μπορεί να είναι οξεία κατά την εμφάνισή της, αν και σπάνια και με ποικίλο χρονικό διάστημα εμφάνισης.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία πρέπει επομένως να ξεκινάει με τη χαμηλότερη δόση και να αυξάνεται προοδευτικά.

Ηλικιωμένοι

Η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας. Η αρχική δόση προσαρμόζεται στη συνέχεια ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης και ιδιαίτερα σε περίπτωση αποβολής ύδατος και ηλεκτρολυτών, ώστε να αποφεύγεται οποιαδήποτε απότομη εμφάνιση υπότασης.

Αθηροσκληρυνση

Κίνδυνος υπότασης υπάρχει για όλους τους ασθενείς, αλλά ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να λαμβάνεται για ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή εγκεφαλική κυκλοφορική ανεπάρκεια, ξεκινώντας τη θεραπεία με χαμηλό δοσολογικό σχήμα.

Νεφραγγειακή υπέρταση

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νεφραγγειακής αρτηριακής υπέρτασης είναι η επαναγγείωση. Ωστόσο, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου μπορεί να είναι χρήσιμοι σε ασθενείς που παρουσιάζουν νεφραγγειακή υπέρταση περιμένοντας τη διορθωτική επέμβαση ή όταν αυτή η επέμβαση δεν είναι δυνατή.

Εάν το Pediar (4+1,25) mg χορηγείται σε ασθενείς με γνωστή ή υποψιαζόμενη στένωση της νεφρικής αρτηρίας, η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει σε νοσοκομείο με χαμηλή δόση και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων καλίου καθώς ορισμένοι ασθενείς έχουν αναπτύξει λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που ήταν αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας.

Καρδιακή ανεπάρκεια/ σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια:

Στους ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (στάδιο IV, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται υπό ιατρική παρακολούθηση και με χαμηλή αρχική δόση. Να μην διακόπτεται η θεραπεία με β-αποκλειστή σε υπερτασικούς ασθενείς με στεφανιαία ανεπάρκεια: ο αναστολέας του ΜΕΑ θα προστίθεται στο β-αποκλειστή.

Διαβητικοί ασθενείς:

Στους ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς ασθενείς (αυθόρμητη τάση για αύξηση των επιπέδων καλίου), η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται υπό ιατρική παρακολούθηση και με χαμηλή αρχική δόση.

Τα επίπεδα γλυκαιμίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε διαβητικούς ασθενείς που ακολουθούσαν προηγούμενα αγωγή με από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα ή ινσουλίνη, δηλαδή κατά τον πρώτο μήνα αγωγής με αναστολέα του ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.5).

Εθνολογικές διαφορές

Όπως και οι άλλοι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, η περινδοπρίλη φαίνεται να είναι λιγότερη αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους απ' ό,τι σε

μη μαύρους, πιθανά λόγω υψηλότερου επιπολασμού καταστάσεων χαμηλής ρενίνης στον πληθυσμό μαύρων υπερτασικών.

Χειρουργική επέμβαση / αναισθησία

Σε περίπτωση χορήγησης αναισθησίας και κυρίως όταν χρησιμοποιούνται αναισθητικά που μπορούν να προκαλέσουν υπόταση, είναι δυνατόν οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης να προκαλέσουν υπόταση.

Επομένως, μία μέρα πριν την επέμβαση συνιστάται η διακοπή της θεραπείας, όταν είναι δυνατή, των μακράς διάρκειας δράσης αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, όπως είναι η περινδοπρίλη.

Αορτική στένωση ή στένωση μιτροειδούς βαλβίδας / υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Οι αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με απόφραξη του χώρου εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Ηπατική ανεπάρκεια

Οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν σπάνια συνδεθεί με σύνδρομο που ξεκινάει με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε κεραινοβόλο ηπατική νέκρωση και (ορισμένες φορές) σε θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι κατανοητός. Ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ, οι οποίοι εκδηλώνουν ίκτερο ή σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, πρέπει να διακόπτουν τον αναστολέα του ΜΕΑ και να λαμβάνουν τη δέουσα ιατρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.8).

Υπερκαλιαιμία

Αυξήσεις του καλίου στον ορό έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης. Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν νεφρική ανεπάρκεια, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ηλικία (>70 ετών), σακχαρώδη διαβήτη, παρεμβαλλόμενα επεισόδια, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια αντιρρόπησης, μεταβολική οξέωση και ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερενόνη, τριαμερένη, αμιλοριδίη...), συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο ή λήψη άλλων φαρμάκων που συνδέονται με αυξήσεις του καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνες άλλοι αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, ακετυλοσαλικυλικό οξύ ≥ 3 g/ημέρα, αναστολείς του COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ, ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες όπως η κυκλοσπορίνη ή το τακρόλιμους, τριμεθορπίμη). Η χρήση συμπληρωμάτων καλίου, καλιοσυντηρητικών διουρητικών ή υποκατάστατων αλάτων που περιέχουν κάλιο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές και, ενίοτε, μοιραίες αρρυθμίες. Εάν η ταυτόχρονη χρήση των προαναφερθέντων παραγόντων κρίνεται δέουσα, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.5).

Σχετικές με την ινδαπαμίδα:

Ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών

Επίπεδα νατρίου

Πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Η μείωση των επιπέδων νατρίου ενδέχεται αρχικά να είναι ασυμπτωματική και ως εκ τούτου είναι απαραίτητος ο τακτικός έλεγχος. Ο έλεγχος πρέπει να γίνεται συχνότερα σε ηλικιωμένους και κιρρωτικούς (βλ. παραγράφους 4.8 και 4.9). Οποιαδήποτε διουρητική αγωγή μπορεί να προκαλέσει υπονατρίαιμία, με πολύ σοβαρές επιπτώσεις ορισμένες φορές. Η υπονατρίαιμία με υποογκομαιμία μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση και ορθοστατική υπόταση. Η ταυτόχρονη απώλεια ιόντων χλωρίου μπορεί να οδηγήσει σε δευτερογενή αντισταθμιστική μεταβολική αλκάλωση: η επίπτωση και ο βαθμός αυτής της δράσης είναι μικρή.

Επίπεδα καλίου:

Η μείωση του καλίου που οδηγεί σε υποκαλιαιμία αποτελεί μείζονα κίνδυνο με τα θειαζιδικά διουρητικά και τα διουρητικά παρόμοιας δράσης. Ο κίνδυνος πρόκλησης χαμηλών επιπέδων καλίου (<3,4 mmol/l) πρέπει να προλαμβάνεται σε ορισμένες ομάδες υψηλού κινδύνου όπως είναι οι ηλικιωμένοι και / ή οι υποσιτιζόμενοι, είτε ακολουθούν πολυφαρμακευτική αγωγή είτε όχι, οι κιρρωτικοί ασθενείς με οίδημα και ασκίτη, οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο και οι ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η υποκαλιαιμία αυξάνει την καρδιακή τοξικότητα των καρδιακών γλυκοσιδών και τον κίνδυνο διαταραχών του ρυθμού.

Τα άτομα που εμφανίζουν επιμήκυνση του διαστήματος QT, είτε συγγενούς είτε ιατρογενούς αιτιολογίας, αποτελούν επίσης ομάδα κινδύνου. Η υποκαλιαιμία, όπως και η βραδυκαρδία, δρα ως προδιαθεσικός παράγοντας που ευνοεί την εμφάνιση σοβαρών αρρυθμιών και ειδικά κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), οι οποίες ενδεχομένως να είναι θανατηφόρες.

Σε κάθε περίπτωση είναι απαραίτητο να γίνεται πιο συχνός έλεγχος του καλίου στο πλάσμα. Ο πρώτος προσδιορισμός του καλίου στο πλάσμα πρέπει να πραγματοποιείται κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας.

Η διαπίστωση χαμηλών επιπέδων καλίου απαιτεί την αποκατάστασή της.

Επίπεδα ασβεστίου

Τα θειαζιδικά και παρόμοιας δράσης διουρητικά είναι δυνατόν να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου από τα ούρα και να προκαλέσουν ελαφρά και παροδική αύξηση του ασβεστίου. Μία σημαντική αύξηση στα επίπεδα ασβεστίου στο πλάσμα μπορεί να οφείλεται σε μη διαγνωσμένο υπερπαραθυρεοειδισμό. Στην περίπτωση αυτή, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία πριν τον έλεγχο της παραθυρεοειδικής λειτουργίας.

Γλυκόζη αίματος

Είναι σημαντικό για τους διαβητικούς να ελέγχουν τη γλυκόζη αίματος, κυρίως όταν τα επίπεδα καλίου είναι χαμηλά.

Ουρικό οξύ

Σε ασθενείς με υπερουριχαιμία αυξάνεται η προδιάθεση για παροξυσμούς ουρικής αρθρίτιδας.

Νεφρική λειτουργία και διουρητικά

Τα θειαζιδικά και παρόμοιας δράσης διουρητικά είναι πλήρως αποτελεσματικά όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική ή ελάχιστα διαταραγμένη (επίπεδα κρεατινίνης μικρότερα της τάξης των 25 mg/l, δηλ. 220 μmol/l για έναν ενήλικα). Σε ηλικιωμένα άτομα, η τιμή των επιπέδων κρεατινίνης στο πλάσμα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ηλικία, το βάρος και το φύλο του ασθενή, βάσει του τύπου του Cockcroft:

$cl_{cr} = (140 - \text{ηλικία}) \times \text{βάρος} / 0,814 \times \text{επίπεδα κρεατινίνης στο πλάσμα}$

όπου: η ηλικία εκφράζεται σε έτη,
το βάρος σε kg,

επίπεδα κρεατινίνης στο πλάσμα σε μmol/l.

Ο τύπος αυτός ισχύει για ηλικιωμένους άνδρες, ενώ για τις γυναίκες θα πρέπει το αποτέλεσμα να πολλαπλασιάζεται επί 0,85.

Η υπο-ογκαιμία, λόγω της απώλειας ύδατος και νατρίου που προκαλείται από το διουρητικό στην αρχή της θεραπείας, επιφέρει μείωση της σπειραματικής διήθησης. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης του αίματος. Αυτή η παροδική λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια δεν έχει καμιά επίπτωση σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, μπορεί όμως να επιδεινώσει μία προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια.

Αθλητές

Οι αθλητές πρέπει να είναι ενήμεροι ότι το προϊόν αυτό περιέχει δραστική ουσία που μπορεί να προκαλέσει θετική αντίδραση στις δοκιμασίες που γίνονται κατά τον έλεγχο anti-doping.

Οξεία μυωπία και δευτερογενές γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Τα φάρμακα που περιέχουν σουλφοναμίδια ή παράγωγα σουλφοναμιδίων μπορούν να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση που οδηγεί σε παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Η μη χορήγηση θεραπείας σε οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η αρχική θεραπεία είναι η διακοπή της λήψης του φαρμάκου όσο το δυνατόν συντομότερα. Ταχεία ιατρική ή χειρουργική αγωγή μπορεί να πρέπει να ληφθεί υπόψη εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει αρρυθμιστή. Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδια ή πενικιλίνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κοινές για την περινδοπρίλη και την ινδαπαμίδη:

Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση:

Λίθιο: Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων λιθίου στον ορό και της τοξικότητας κατά τη συγχορήγηση λιθίου και αναστολέων του ΜΕΑ. Η χρήση περινδοπρίλης σε συνδυασμό με ινδαπαμίδη με λίθιο δεν συνιστάται, αλλά αν ο συνδυασμός κριθεί ότι είναι απαραίτητος, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά τα επίπεδα λιθίου στο αίμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη χορήγηση με ιδιαίτερη προσοχή:

- **Βακλοφένη:** Αύξηση της αντιυπερτασικής δράσης. Παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και προσαρμογή της δοσολογίας εάν είναι απαραίτητο.
- **Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (συμπεριλαμβανομένης ασπιρίνης ≥ 3 g/ ημέρα):** η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλαδή ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδη δοσολογία, αναστολείς του COX-2 με εκλεκτικά ΜΣΑΦ φάρμακα) μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση. Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ και ΜΣΑΦ φαρμάκων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, καθώς και να αυξήσει το κάλιο του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πλημμελή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία μετά την έναρξη της ταυτόχρονης αγωγής και στη συνέχεια περιοδικά.

Ταυτόχρονη χορήγηση με κάποια προσοχή:

- **Αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά) του τύπου της ιμιπραμίνης, νευροληπτικά:** Αύξηση της αντιυπερτασικής δράσης και αυξημένος κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης (αθροιστική δράση).

Σχετικές με την περινδοπρίλη:

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία

Κάποια φάρμακα ή θεραπευτικές κατηγορίες μπορεί να αυξήσουν την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας: αλίσκικρένη, άλατα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, ΜΣΑΦ, ηπαρίνες, ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες όπως η κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους, τριμεθοπρίμη. Ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας.

Ταυτόχρονη χορήγηση που αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3):

- **Αλίσκιρένη:** Σε διαβητικούς ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, αυξάνεται ο κίνδυνος της υποκαλιαιμίας, επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Ταυτόχρονη χορήγηση που δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.3):

- **Αλίσκιρένη:** Σε ασθενείς εκτός των ασθενών με διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία, αυξάνεται ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας (βλ. παράγραφο 4.4).
- **Συγχορήγηση με αναστολέα του ΜΕΑ και αναστολέα του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης:** Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι, σε ασθενείς με εγκατεστημένη αθηρωματική νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια ή διαβήτη με βλάβη τελικού οργάνου, η ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ και αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης συνδέεται με υψηλότερη συχνότητα υπότασης, συγκοπής, υπερκαλιαιμίας και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), συγκριτικά με τη χρήση ενός παράγοντα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Ο διπλός αποκλεισμός (π.χ. συνδυάζοντας αναστολέα του ΜΕΑ με ανταγωνιστή υποδοχέων αγγειοτασίνης II) πρέπει να περιορίζεται σε εξατομικευμένα περιστατικά, με στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των επιπέδων καλίου και της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.4).
- **Εστραμουστίνη:** Κίνδυνος αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αγγειονευρωτικό οίδημα (αγγειοοίδημα).
- **Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. τριαμερένη, αμιλορίδη), κάλιο (άλατα):** Υπερκαλιαιμία (δυνάμει θανατηφόρα), ιδιαίτερα σε συνδυασμό με νεφρική δυσλειτουργία (επιπρόσθετη δράση υπερκαλιαιμίας). Ο συνδυασμός περινδοπρίλης με τα προαναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν, ωστόσο, ενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση, πρέπει να γίνεται με προσοχή και συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού. Για τη χρήση σπειρονολακτόνης κατά την καρδιακή ανεπάρκεια, βλ. «Ταυτόχρονη χορήγηση με ιδιαίτερη προσοχή».

Ταυτόχρονη χορήγηση με ιδιαίτερη προσοχή:

- **Αντιδιαβητικοί παράγοντες (ινσουλίνη, από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες):** Επιδημιολογικές μελέτες έχουν υποδηλώσει ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ και αντιδιαβητικών φαρμάκων (ινσουλίνη από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες) ενδέχεται να προκαλέσει αυξημένη υπογλυκαιμική δράση με κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό φάνηκε πιθανότερο να εκδηλωθεί κατά τις πρώτες εβδομάδες της αγωγής συνδυασμού και σε ασθενείς νεφρική δυσλειτουργία.
- **Μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά:** Ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και ιδίως εκείνοι που παρουσιάζουν μείωση όγκου ή/και άλατος ενδέχεται να εκδηλώσουν υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης, μετά την έναρξη αγωγής με αναστολέα του ΜΕΑ. Η πιθανότητα υποτασικής δράσης μπορεί να μειωθεί με διακοπή του διουρητικού, αυξάνοντας τον όγκο ή την πρόσληψη άλατος πριν την έναρξη της αγωγής με χαμηλές και προοδευτικές δόσεις περινδοπρίλης.
Κατά την αρτηριακή υπέρταση, όταν η προηγούμενη διουρητική αγωγή μπορεί να έχει προκαλέσει μείωση άλατος/όγκου, είτε πρέπει να διακόπτεται το διουρητικό πριν την έναρξη χορήγησης αναστολέα του ΜΕΑ, όπου μπορεί στη συνέχεια να χορηγηθεί ξανά μη καλιοσυντηρητικό διουρητικό, είτε να ξεκινά η χορήγηση αναστολέα του ΜΕΑ σε χαμηλή δόση και προοδευτικά να αυξάνεται.
Στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που αντιμετωπίζεται με διουρητικό, η χορήγηση αναστολέα του ΜΕΑ πρέπει να ξεκινά σε πολύ χαμηλή δόση, πιθανά αφού μειωθεί η δόση του συνδυαζόμενου μη καλιοσυντηρητικού διουρητικού.
Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία (επίπεδα κρεατινίνης), κατά τις πρώτες εβδομάδες αγωγής με αναστολέα του ΜΕΑ.
- **Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (επλερερόνη, σπειρονολακτόνη):** Με επλερερόνη ή σπειρονολακτόνη σε δόσεις μεταξύ 12,5 mg και 50 mg την ημέρα και με χαμηλές δόσεις αναστολέων του ΜΕΑ:
Κατά τη θεραπευτική αγωγή της καρδιακής ανεπάρκειας κατηγορίας II-IV (NYHA) με κλάσμα εξώθησης <40% και προηγούμενη αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ και διουρητικά της αγκύλης,

κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, δυνάμει θανατηφόρας, ιδιαίτερα σε περίπτωση μη τήρησης των συνταγογραφικών συστάσεων του συνδυασμού αυτού.

Πριν την έναρξη χορήγησης του συνδυασμού, να ελέγχεται η απουσία υπερκαλιαιμίας και νεφρικής δυσλειτουργίας.

Συνιστάται στενή παρακολούθηση της καλιαμίας και της κρεατιναιμίας τον πρώτο μήνα αγωγής, μία φορά την εβδομάδα αρχικά και μία φορά το μήνα στη συνέχεια.

- **Ρασεκαντοτρίλη:** Είναι γνωστό ότι οι αναστολείς του ΜΕΑ (π.χ περινδοπρίλη) προκαλούν αγγειοοίδημα. Αυτός ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ρασεκαντοτρίλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της οξείας διάρροιας).
- **Αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους):** Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αναστολείς mTOR μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα. (βλ. παράγραφο 4.4)

Ταυτόχρονη χορήγηση με κάποια προσοχή:

- **Αντιυπερτασικοί παράγοντες και αγγειοδιασταλτικά:** Η χρήση αυτών των παραγόντων μπορεί να αυξήσει τις υποτασικές δράσεις της περινδοπρίλης. Η ταυτόχρονη χρήση με νιτρογλυκερίνη και άλλα νιτρώδη, ή άλλα αγγειοδιασταλτικά, μπορεί να μειώσει επιπλέον την αρτηριακή πίεση.
- **Αλλοπουρινόλη, κυτταροστατικοί ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή προκαϊναμίδη:** Η συγχορήγηση με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για λευκοπενία (βλ. παράγραφο 4.4).
- **Αναισθητικά φάρμακα:** Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να ενισχύσουν την υποτασική δράση ορισμένων αναισθητικών φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.4).
- **Γλιπτίνες (λιναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, βιλδαγλιπτίνη):** Αυξημένος κίνδυνος αγγειοοιδήματος, λόγω της μειωμένης δραστηριότητας της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης IV (DPP-IV) από τη γλιπτίνη, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολέα του ΜΕΑ.
- **Συμπαθομιμητικά:** Τα συμπαθομιμητικά μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ.
- **Χρυσός:** Νιτρίτοειδείς αντιδράσεις (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν έξαψη του προσώπου, ναυτία, εμετό και υπόταση) έχουν σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ενέσιμο χρυσό (sodium aurothiomalate) και ταυτόχρονη αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης.

Σχετικές με την ινδαπαμίδη:

Ταυτόχρονη χορήγηση με ιδιαίτερη προσοχή:

- **Φάρμακα που προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes):** Λόγω του κινδύνου υποκαλιαμίας, η ινδαπαμίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), όπως είναι οι αντιαρρυθμικοί παράγοντες κατηγορίας IA (κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη), οι αντιαρρυθμικοί παράγοντες κατηγορίας III (αμιωδαρόνη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη, βρετύλιο, σοταλόλη), κάποια νευροληπτικά (χρωροπρομαζίνη, κυαμεμαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, θειοριδαζίνη, τριφλουπεραζίνη), βενζαμίδια (αμισουλπρίδη, σουλπρίδη, σουλτοπρίδη, τιαπρίδη), βουτυροφαινόνες (δροπεριδόλη, αλοπεριδόλη), άλλα νευροληπτικά (πιμοζίδη), άλλες ουσίες όπως είναι η μεπεριδύλη, σιζαπρίδη, διφεμανίλη, ερυθρομυκίνη IV, αλοφαντρίνη, μίζολαστίνη, μοξιφλοξασίνη, πενταμιδίνη, σπαρφλοξασίνη, βινκαμίνη IV, μεθαδόνη, αστεμιζόλη, τερφεναδίνη. Πρόληψη των χαμηλών επιπέδων καλίου και αποκατάσταση αν απαιτείται: παρακολούθηση του διαστήματος QT.
- **Φάρμακα που μειώνουν το κάλιο:** αμφοτερικίνη B (ενδοφλέβια οδός), γλυκοκορτικοειδή και αλατοκορτικοειδή (συστηματικής χορήγησης), τετρακοσακτίδη, διεγερτικά καθαρτικά: Αυξημένος κίνδυνος χαμηλών επιπέδων καλίου (αθροιστική δράση). Παρακολούθηση των επιπέδων καλίου και αποκατάσταση, εάν απαιτείται. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε περιπτώσεις θεραπείας με δακτυλίτιδα (digitalis). Πρέπει να χρησιμοποιούνται μη διεγερτικά καθαρτικά.

- **Σκευάσματα με δακτυλίτιδα:** Τα χαμηλά επίπεδα καλίου ευνοούν την τοξική δράση της δακτυλίτιδας. Τα επίπεδα καλίου και το ηλεκτροκαρδιογράφημα θα πρέπει να παρακολουθούνται και η θεραπεία να επανεξετάζεται εάν απαιτείται.

Ταυτόχρονη χορήγηση με κάποια προσοχή:

- **Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (αμιλορίδη, σπειρονολακτόνη, τριαμετρίνη):** Παρόλο που η ορθολογική χρήση των συνδυασμών είναι χρήσιμη σε κάποιους ασθενείς, υποκαλιαιμία ή υπερκαλιαιμία (ειδικά σε κάποιους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή διαβήτη) μπορεί να συμβεί. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του καλίου στο πλάσμα και ΗΚΓ και εάν απαιτείται, θα πρέπει να εξετάζεται θεραπεία.
- **Μετφορμίνη:** Γαλακτική οξέωση εξαιτίας της μετφορμίνης λόγω πιθανής λειτουργικής νεφρικής ανεπάρκειας που συνδέεται με τη χορήγηση διουρητικών και ιδίως των δρώντων στην αγκύλη. Να μην χρησιμοποιείται μετφορμίνη όταν τα επίπεδα κρεατινίνης στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 15 mg/l (135 μmol/l) στους άνδρες και 12 mg/l (110 μmol/l) στις γυναίκες.
- **Ιωδιούχα σκιαγραφικά:** Σε περίπτωση αφυδάτωσης που προκαλείται από τα διουρητικά, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα κατά τη χρήση υψηλών δόσεων του ιωδιούχου προϊόντος. Συνιστάται η ενυδάτωση πριν τη χορήγηση του ιωδιούχου σκιαγραφικού προϊόντος.
- **Άλατα ασβεστίου:** Κίνδυνος υπερασβεστιαϊμίας με μείωση της απέκκρισης του ασβεστίου από τα ούρα.
- **Κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους:** Κίνδυνος αύξησης της κρεατινίνης στο πλάσμα, χωρίς μεταβολή των επιπέδων κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία ακόμα και όταν δεν υπάρχει μείωση ύδατος και νατρίου.
- **Κορτικοστεροειδή, τετρακοσακτίδη (συσταμική οδός):** Μείωση της αντιυπερτασικής δράσης (κατακράτηση αλάτων και ύδατος λόγω των κορτικοστεροειδών).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Λόγω των επιδράσεων στην κύηση και τη γαλουχία των μεμονωμένων συστατικών αυτού του προϊόντος συνδυασμού, το Pediur (4+1,25)mg δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Το Pediur(4+1,25)mg αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Το Pediur(4+1,25)mg αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Λαμβάνοντας υπ' όψη το πόσο σημαντική είναι η συνέχιση της αγωγής από τη μητέρα πρέπει να λαμβάνεται απόφαση εάν θα διακόπτεται η γαλουχία ή η θεραπεία με Pediur (4+1,25)mg.

Κύηση:

Σχετικά με την περινδοπρίλη:

Η χρήση αναστολέων του ΜΕΑ δε συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση αναστολέων του ΜΕΑ αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Τα επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης δεν έχουν καταλήξει σε συμπεράσματα. Ωστόσο, μια μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη, πρέπει να αντικαθιστούν την αγωγή τους με εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές που διαθέτουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την εγκυμοσύνη, εκτός εάν η εξακολούθηση της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ κρίνεται σημαντική. Όταν διαπιστώνεται κύηση, η αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να διακόπτεται άμεσα και, εάν χρειάζεται, να ξεκινάει εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση σε αναστολέα του ΜΕΑ κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης προκαλεί ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και γενετική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση,

υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ έχει ξεκινήσει από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Σχετικά με την ινδαπαμίδα:

Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα (λιγότερες από 300 εκβάσεις εγκυμοσύνης) από τη χρήση της ινδαπαμίδης σε έγκυες γυναίκες. Η παρατεταμένη έκθεση σε θειαζιδη κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης μπορεί να μειώσει τον όγκο πλάσματος της μητέρας, καθώς και τη μητροπλακουντιαία κυκλοφορία του αίματος που μπορεί να προκαλέσει εμβryo-πλακουντιαία ισχαιμία και επιβράδυνση της ανάπτυξης.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Προληπτικά, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της Ινδαπαμίδης κατά την κύηση.

Θηλασμός:

Το Pediar (4+1,25) mg αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Σχετικά με την περινδοπρίλη:

Εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της περινδοπρίλης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, η περινδοπρίλη δε συνιστάται και είναι προτιμότερο να εξετάζονται εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές που διαθέτουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, κυρίως κατά τον θηλασμό νεογνών ή προώρων βρεφών.

Σχετικά με την ινδαπαμίδα:

Υπάρχουν ασαφείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της ινδαπαμίδης/ μεταβολιτών της στο μητρικό γάλα. Μπορεί να εκδηλωθούν υπερευαισθησία στα σουλφοναμιδικά φάρμακα, υποκαλιαιμία. Ο κίνδυνος για τα νεογνήτα/ νεογνά δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η ινδαπαμίδα σχετίζεται στενά με τα θειαζιδικά διουρητικά τα οποία έχουν συνδεθεί, κατά τη γαλουχία, με μείωση ή ακόμα και καταστολή της παραγωγής γάλακτος.

Η ινδαπαμίδα αντενδείκνυται κατά το θηλασμό.

Γονιμότητα

Κοινά σε περινδοπρίλη και ινδαπαμίδα:

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας δεν έχουν δείξει επίδραση στη γονιμότητα σε θηλυκούς και αρσενικούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν αναμένεται να υπάρχουν επιδράσεις στη γονιμότητα για τους ανθρώπους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Σχετικά με την περινδοπρίλη και την ινδαπαμίδα καθώς και με το Pediar (4+1,25) mg

Καμιά από τις δύο δραστικές ουσίες ούτε και το Pediar (4+1,25) mg δεν επηρεάζουν την εγρήγορση, είναι όμως δυνατόν να παρατηρηθούν εξατομικευμένες αντιδράσεις σε ορισμένους ασθενείς λόγω πτώσης της αρτηριακής πίεσης και ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας ή κατά το συνδυασμό με άλλο αντιυπερτασικό φάρμακο.

Κατά συνέπεια, είναι δυνατόν να περιοριστεί η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η χορήγηση περινδοπρίλης αναστέλλει τον άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και τείνει να μειώνει την απώλεια καλίου που προκαλείται από την ινδαπαμίδη. Το 4% των ασθενών που ακολουθούν αγωγή με Peditur (4+1,25) mg, εμφανίζει υποκαλιαιμία (επίπεδα καλίου <3,4 mmol/l).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι:

- με περινδοπρίλη: ζάλη, πονοκέφαλος, παραισθησία, δυσγευσία, οπτική διαταραχή, ίλιγγος, εμβοές, υπόταση, βήχας, δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, διάρροια, ναυτία, έμετος, κνησμός, εξάνθημα, μυϊκοί σπασμοί και εξασθένιση.
- με ινδαπαμίδη: αντιδράσεις υπερευαισθησίας, κυρίως δερματολογικές, σε άτομα με προδιάθεση σε αλλεργικές και ασθματικές αντιδράσεις και κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα.

β. Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ή/και με τη χρήση κατά την κυκλοφορία στην αγορά και έχουν καταταχτεί με βάση την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| MedDRA Κατηγορία Οργάνου Συστήματος | Ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνότητα | |
|---|---|--------------|--------------|
| | | Περινδοπρίλη | Ινδαπαμίδη |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Ρινίτιδα | Πολύ σπάνιες | - |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Ηωσινοφιλία | Όχι συχνές * | - |
| | Ακοκκιοκυτταραιμία (βλέπε παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες |
| | Απλαστική αναιμία | - | Πολύ σπάνιες |
| | Πανκυτταροπενία | Πολύ σπάνιες | - |
| | Λευκοπενία | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες |
| | Ουδετεροπενία (βλέπε παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες | - |
| | Αιμολυτική αναιμία | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες |
| | Θρομβοπενία (βλέπε παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία (αντιδράσεις, κυρίως δερματολογικές σε άτομα με προδιάθεση σε αλλεργικές ή ασθματικές αντιδράσεις) | - | Συχνές |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Υπογλυκαιμία (βλ. Παραγράφους 4.4 και 4.5) | Όχι συχνές * | - |
| | Υπερκαλιαιμία αναστρέψιμη με τη διακοπή της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4) | Όχι συχνές * | - |
| | Υπονατρίαμία (βλ. παράγραφο 4.4) | Όχι συχνές * | Μη γνωστές |
| | Υπερασβεστιαϊμία | - | Πολύ σπάνιες |
| | Απώλεια καλίου με υποκαλιαιμία, ιδιαίτερα σοβαρή σε ορισμένους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4) | - | Μη γνωστές |

| MedDRA Κατηγορία Οργάνου Συστήματος | Ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνότητα | |
|--|---|--------------|-----------------|
| | | Περινδοπρίλη | Ινδαπαμίδη |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου άγχους) | Όχι συχνές | - |
| | Διαταραχές του ύπνου | Όχι συχνές | - |
| | Σύγχυση | Πολύ σπάνιες | - |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Ζάλη | Συχνές | - |
| | Πονοκέφαλος | Συχνές | Σπάνιες |
| | Παραισθησία | Συχνές | Σπάνιες |
| | Δυσγευσία | Συχνές | - |
| | Υπνηλία | Όχι συχνές * | - |
| | Συγκοπή | Όχι συχνές * | Μη γνωστές |
| | Αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο πιθανώς δευτερογενές της υπερβολικής υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες | - |
| Πιθανότητα έναρξης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε περίπτωση ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4) | | Μη γνωστές | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Οπτική διαταραχή | Συχνές | Μη γνωστές |
| | Μυωπία (βλ. παράγραφο 4.4) | - | Μη γνωστές |
| | Θαμπή όραση | - | Μη γνωστές |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Ίλιγγος | Συχνές | Σπάνιες |
| | Εμβοές | Συχνές | - |
| Καρδιακές διαταραχές | Αίσθημα παλμών | Όχι συχνές * | - |
| | Ταχυκαρδία | Όχι συχνές * | - |
| | Στηθάγχη (βλ. παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες | - |
| | Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολπικής μαρμαρυγής) | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες |
| | Έμφραγμα μυοκαρδίου, πιθανώς δευτερογενές της υπερβολικής υπότασης, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες | - |
| | Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) (δυνάμει θανατηφόρες) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5) | - | Μη γνωστές |
| Αγγειακές διαταραχές | Υπόταση (και ενέργειες που σχετίζονται με την υπόταση) (βλ. παράγραφο 4.4) | Συχνές | Πολύ σπάνιες |
| | Αγγειίτιδα | Όχι συχνές* | - |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Βήχας (βλ. παράγραφο 4.4) | Συχνές | - |
| | Δύσπνοια | Συχνές | - |
| | Βρογχόσπασμος | Όχι συχνές | - |
| | Ηωσινοφιλική πνευμονία | Πολύ σπάνιες | - |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Κοιλιακό άλγος | Συχνές | - |
| | Δυσκοιλιότητα | Συχνές | Σπάνιες |
| | Διάρροια | Συχνές | - |
| | Δυσπεψία | Συχνές | - |
| | Ναυτία | Συχνές | Σπάνιες |
| | Έμετος | Συχνές | Όχι συχνές |
| | Ξηροστομία | Όχι συχνές | Σπάνιες |
| | Παγκρεατίτιδα | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες |

| MedDRA Κατηγορία Οργάνου Συστήματος | Ανεπιθύμητες ενέργειες | Συχνότητα | |
|---|--|----------------|--------------|
| | | Περινδοπρίλη | Ινδαπαμίδη |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Ηπατίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες | Μη γνωστές |
| | Διαταραγμένη ηπατική λειτουργία | - | Πολύ σπάνιες |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Κνησμός | Συχνές | - |
| | Εξάνθημα | Συχνές | - |
| | Κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα | - | Συχνές- |
| | Κνίδωση (βλ. παράγραφο 4.4) | Όχι συχνές | Πολύ σπάνιες |
| | Αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4) | Όχι συχνές | Πολύ σπάνιες |
| | Πορφύρα | - | Όχι συχνές |
| | Αυξημένη εφίδρωση | Όχι συχνές | - |
| | Αντίδραση φωτοευαισθησίας | Όχι συχνές * | Μη γνωστές |
| | Πεμφιγοειδές | Όχι συχνές * | |
| | Επιδείνωση ψωρίασης | Σπάνιες* | - |
| | Πολύμορφο ερύθημα | Πολύ σπάνιες | - |
| | Τοξική επιδερμική νεκρόλυση | - | Πολύ σπάνιες |
| | Σύνδρομο Stevens-Johnson | - | Πολύ σπάνιες |
| | Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυϊκοί σπασμοί | Συχνές |
| Πιθανή επιδείνωση προϋπάρχοντος διάχυτου ερυθματώδους λύκου | | - | Μη γνωστές |
| Αρθραλγία | | Όχι συχνές * | - |
| Μυαλγία | | Όχι συχνές * | - |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Νεφρική ανεπάρκεια | Όχι συχνές | Πολύ σπάνιες |
| | Οξεία νεφρική ανεπάρκεια | Πολύ σπάνιες | - |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Στυτική δυσλειτουργία | Όχι συχνές | - |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Εξασθένιση | Συχνές | - |
| | Θωρακικό άλγος | Όχι συχνές * | - |
| | Αίσθημα κακουχίας | Όχι συχνές * | - |
| | Περιφερικό οίδημα | Όχι συχνές * | - |
| | Πυρεξία | Όχι συχνές * | - |
| | Κόπωση | - | Σπάνιες |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Αύξηση ουρίας του αίματος | Όχι συχνές* | - |
| | Αύξηση κρεατινίνης του αίματος | Όχι συχνές* | - |
| | Αύξηση χολερυθρίνης του αίματος | Σπάνιες | - |
| | Αύξηση ηπατικών ενζύμων | Σπάνιες | Μη γνωστές |
| | Μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη (βλ. παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες | - |
| | Αύξηση γλυκόζης του αίματος | - | Μη γνωστές |
| | Αύξηση ουρικού οξέος του αίματος | - | Μη γνωστές |
| | Παρατεταμένο διάστημα QT στο ΗΚΓ (βλ. | - | Μη γνωστές |

| MedDRA Κατηγορία Οργάνου Συστήματος | Ανεπιθύμητες ενέργειες παραγράφους 4.4 και 4.5) | Συχνότητα | |
|---|--|--------------|------------|
| | | Περινδοπρίλη | Ινδαπαμίδη |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών | Πτώση | Όχι συχνές * | - |

* Συχνότητα που υπολογίστηκε από κλινικές μελέτες για ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν μέσω αυτόματης αναφοράς

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων:

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων μετά την έγκριση του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση του ισοζυγίου οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι επαγγελματίες της υγείας καλούνται να αναφέρουν οποιαδήποτε ύποπτη ανεπιθύμητη αντίδραση απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων: Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Το πιθανότερο σύμπτωμα σε περίπτωση υπερδοσολογίας είναι η υπόταση, που συχνά συνδέεται με ναυτία, εμέτους, κράμπες, ζάλη, υπνηλία, καταστάσεις σύγχυσης, oligουρία έως και ανουρία (λόγω υποογκαιμίας). Μπορούν επίσης να σημειωθούν διαταραχές του ισοζυγίου νερού και ηλεκτρολυτών (μειωμένα επίπεδα νατρίου, καλίου).

Αντιμετώπιση

Τα άμεσα μέτρα συνίστανται στην ταχεία απομάκρυνση των προϊόντων με πλύση στομάχου και / ή χορήγηση ενεργού άνθρακα και στη συνέχεια αποκατάσταση της ισορροπίας ύδατος / ηλεκτρολυτών σε ειδικό κέντρο.

Εάν προκληθεί σημαντική υπόταση, αντιμετωπίζεται με τοποθέτηση του ασθενή σε ύπτια θέση, με το κεφάλι χαμηλά και, εάν είναι απαραίτητο, ενδοφλέβια έγχυση ισοτονικού χλωριούχου νατρίου ή με κάθε άλλο μέσον αύξησης της ογκαιμίας.

Η περινδοπρίλη, δραστική μορφή της περινδοπρίλης, μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: περινδοπρίλη και διουρητικά, κωδικός ATC: C09BA04

Το Peditur (4+1,25) mg είναι συνδυασμός περινδοπρίλης ως άλας με tert-βουτυλαμίνη, που είναι ένας αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και ινδαπαμίδης, που είναι ένα χλωροσουλφοναμίδικό διουρητικό. Οι φαρμακολογικές του ιδιότητες είναι απόρροια καθενός από τα συστατικά του χωριστά, στις οποίες προστίθενται οι ιδιότητες που οφείλονται στην αθροιστική συνεργιστική δράση των δύο συνδυαζόμενων προϊόντων.

Μηχανισμός δράσης

Σχετικά με το Peditur (4+1,25) mg

Το Peditur (4+1,25) mg επιφέρει αθροιστική συνεργία της αντιπερτασικής δράσης των δύο συστατικών του.

Σχετικά με την περινδοπρίλη:

Η περινδοπρίλη είναι αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολέας ΜΕΑ), ο οποίος μετατρέπει την αγγειοτασίνη Ι σε αγγειοτασίνη ΙΙ, μια αγγειοσυσπαστική ουσία. Επιπλέον, το ένζυμο διεγείρει αφ' ενός την έκκριση αλδοστερόνης από τον επινεφρικό φλοιό, αφ' ετέρου τη διάσπαση της βραδυκινίνης, αγγειοδιασταλτικής ουσίας, σε αδρανή επταπεπτίδια.

Το αποτέλεσμα είναι:

- μείωση της έκκρισης αλδοστερόνης,
- αύξηση της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα, καθώς η αλδοστερόνη δεν ασκεί πλέον αρνητική ανατροφοδότηση,
- μείωση των συνολικών περιφερειακών αντιστάσεων με εκλεκτική δράση σε μυϊκό και νεφρικό επίπεδο, χωρίς αυτή η πτώση να συνοδεύεται από κατακράτηση ύδατος και νατρίου ούτε αντανάκλαστική ταχυκαρδία, σε χρόνια θεραπεία.

Η αντιυπερτασική δράση της περινδοπρίλης εκδηλώνεται και σε άτομα με χαμηλές ή φυσιολογικές συγκεντρώσεις ρενίνης.

Η περινδοπρίλη δρα μέσω του ενεργού μεταβολίτη της, της περινδοπριλάτης, ενώ οι άλλοι μεταβολίτες είναι αδρανείς.

Η περινδοπρίλη μειώνει το καρδιακό έργο:

- μέσω αγγειοδιασταλτικής δράσης στις φλέβες, κατά πάσα πιθανότητα οφειλόμενη στη μετατροπή του μεταβολισμού των προσταγλανδινών: μείωση του προφορτίου,
- μέσω μείωσης των συνολικών περιφερειακών αντιστάσεων: μείωση του μεταφορτίου,

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έδειξαν:

- μείωση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής και δεξιάς κοιλίας,
- μείωση των συνολικών περιφερειακών αγγειακών αντιστάσεων,
- αύξηση της καρδιακής παροχής και βελτίωση του καρδιακού δείκτη,
- αύξηση της αιματικής ροής στους μύες.

Οι δοκιμασίες κόπωσης βελτιώνονται επίσης.

Σχετικά με την ινδαπαμίδη:

Η ινδαπαμίδη είναι σουλφοναμιδικό παράγωγο με ένα ινδολικό δακτύλιο, που ανήκει από φαρμακολογικής άποψης στην οικογένεια των θειαζιδικών διουρητικών και το οποίο δρα αναστέλλοντας την επαναρρόφιση του νατρίου στο επίπεδο του φλοιώδους τμήματος αραίωσης. Αυξάνει την απέκκριση από τα ούρα του νατρίου και των χλωριούχων ενώσεων και σε μικρότερο βαθμό του καλίου και του μαγνησίου, αυξάνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη διούρηση και ασκώντας αντιυπερτασική δράση.

Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Σχετικά με το Peditur (4+1,25) mg:

Στον υπερτασικό, ανεξαρτήτως ηλικίας, το Peditur (4+1,25) mg ασκεί δόσοεξαρτώμενη αντιυπερτασική δράση στη διαστολική και συστολική αρτηριακή πίεση, σε ύπτια και όρθια θέση. Η αντιυπερτασική αυτή δράση διαρκεί 24 ώρες. Η πτώση της πίεσης επιτυγχάνεται σε λιγότερο από ένα μήνα, χωρίς ταχεία ανοσοποίηση. Η διακοπή της θεραπείας δεν συνοδεύεται από υποτροπή (rebound). Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, η ταυτόχρονη χορήγηση περινδοπρίλης και ινδαπαμίδης άσκησε αντιυπερτασική δράση συνεργικού τύπου σε σχέση με τη δράση του κάθε ενός προϊόντος χωριστά.

Η PICXEL, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δραστική ελεγχόμενη μελέτη, αξιολόγησε ηχοκαρδιογραφικά την επίδραση του συνδυασμού περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης στην ΥΑΚ, έναντι της μονοθεραπείας με εναλαπρίλη.

Στην PICXEL, οι υπερτασικοί ασθενείς με ΥΑΚ (που ορίζεται με τιμή του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας [ΔΜΑΚ] > 120 g/m² στους άνδρες και > 100 g/m² στις γυναίκες) τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε περινδοπρίλη 2 mg/ινδαπαμίδη 0,625 mg είτε εναλαπρίλη 10 mg μία φορά την ημέρα για διάστημα ενός έτους. Η δόση προσαρμόστηκε ανάλογα με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, έως 8 mg περινδοπρίλης και 2,5 mg ινδαπαμίδης ή έως 40 mg εναλαπρίλης, μία φορά την ημέρα. Μόνο το 34% των ατόμων συνέχισαν την αγωγή με περινδοπρίλη 2 mg / ινδαπαμίδη 0,625 mg (έναντι 20% με εναλαπρίλη 10 mg).

Στο τέλος της θεραπείας, ο ΔΜΑΚ είχε μειωθεί σημαντικά περισσότερο στην ομάδα περινδοπρίλης / ινδαπαμίδης (-10,1 g/m²) απ' ό,τι στην ομάδα της εναλαπρίλης (-1,1 g/m²), σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς. Η μεταξύ των ομάδων διαφορά ως προς τη μεταβολή του ΔΜΑΚ ήταν -8,3 (95% CI (-11,5, -5,0), p < 0,0001).

Καλύτερη επίδραση στο ΔΜΑΚ επιτεύχθηκε με τις υψηλότερες δόσεις περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης παρά με τα (2 mg tert-βουτυλάμινο περινδοπρίλη + 0,625 mg ινδαπαμίδη) και (4 mg tert-βουτυλάμινο περινδοπρίλη + 1,25 mg ινδαπαμίδη).

Αναφορικά με την αρτηριακή πίεση, οι υπολογιζόμενες μέσες διαφορές μεταξύ των ομάδων στον τυχαιοποιημένο πληθυσμό ήταν -5,8 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p<0,0001) για τη συστολική αρτηριακή πίεση και -2,3 mmHg (95% CI (-3,6, -0,9), p=0,0004) για τη διαστολική αρτηριακή πίεση, αντίστοιχα, υπέρ της ομάδας περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης.

Σχετικά με την περινδοπρίλη:

Η περινδοπρίλη είναι δραστική σε όλα τα στάδια της αρτηριακής υπέρτασης: ελαφριάς έως μέτριας ή σοβαρής. Παρατηρείται μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση.

Η μέγιστη αντιυπερτασική δράση μετά από εφ' άπαξ χορήγηση αυτής σημειώνεται μεταξύ 4 και 6 ωρών από τη λήψη και διατηρείται για 24 ώρες.

Η υπολειπόμενη αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου στις 24 ώρες είναι υψηλή, περίπου 80%.

Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται μέσα στον 1^ο μήνα θεραπείας και διατηρείται χωρίς ταχεία ανοσοποίηση.

Η διακοπή της θεραπείας δεν συνοδεύεται από υποτροπή (rebound) της αρτηριακής υπέρτασης.

Η περινδοπρίλη διαθέτει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες και ιδιότητες αποκατάστασης της ελαστικότητας των μεγάλων αρτηριακών κλάδων, διορθώνει ιστομορφομετρικές αλλαγές στις αρτηρίες αντίστασης ενώ προκαλεί μείωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.

Εάν υπάρχει ανάγκη, η προσθήκη θειαζιδικού διουρητικού ασκεί συνεργική δράση.

Ο συνδυασμός αναστολέα του ΜΕΑ με θειαζιδικό διουρητικό μειώνει τον κίνδυνο υποκαλιαϊμίας που προκαλείται από το διουρητικό.

Σχετικά με την ινδαπαμίδη:

Η ινδαπαμίδη, σε μονοθεραπεία, ασκεί αντιυπερτασική δράση που διαρκεί 24 ώρες. Η δράση αυτή ήταν εμφανής σε δόσεις στις οποίες δεν εκδηλώνονται παρά ελάχιστα οι διουρητικές της ιδιότητες.

Η αντιυπερτασική δράση της ινδαπαμίδης οφείλεται σε βελτίωση της αρτηριακής διατασιμότητας και μείωση των ολικών περιφερικών αντιστάσεων και των περιφερικών αντιστάσεων των αρτηριδίων.

Η ινδαπαμίδη μειώνει την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

Πάνω από ένα όριο αύξησης της δόσης των θειαζιδικών και παρόμοιας δράσης διουρητικών, το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα σταθεροποιείται, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξακολουθούν να αυξάνονται. Σε περίπτωση μη αποτελεσματικότητας της θεραπείας, η δόση δεν πρέπει να αυξάνεται.

Έχει επιπλέον αποδειχθεί ότι η ινδαπαμίδη στον υπερτασικό ασθενή, βραχυπρόθεσμα, μεσοπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα:

- δεν επηρεάζει το μεταβολισμό των λιπιδίων: τριγλυκεριδίων, LDL χοληστερόλης και HDL χοληστερόλης,
- δεν επηρεάζει το μεταβολισμό των υδατανθράκων, ακόμα και σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς.

Δεδομένα κλινικής μελέτης για τον διπλό αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες [η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μια μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα με το Pediatr σε παιδιά.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σχετικές με το Pediatr (4+1,25)mg:

Η συγχορήγηση περινδοπρίλης και ινδαπαμίδης δεν μεταβάλλει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους τους σε σχέση με την ξεχωριστή λήψη τους.

Σχετικές με την περινδοπρίλη:

Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Μετά τη χορήγηση από του στόματος, η απορρόφηση της περινδοπρίλης είναι ταχεία και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται σε 1 ώρα. Η ημιπερίοδος ζωής της περινδοπρίλης είναι 1 ώρα.

Δεδομένου ότι η πρόσληψη τροφής μειώνει τη μετατροπή σε περινδοπριλάτη και συνεπώς τη βιοδιαθεσιμότητα, η perindopril tert-butylamine salt πρέπει να χορηγείται από το στόμα σε μία μεμονωμένη ημερήσια δόση, το πρωί πριν το φαγητό.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 0,2 l/kg για την αδέσμευτη περινδοπρίλη. Η σύνδεση της περινδοπρίλης με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα είναι 20% και αφορά κυρίως το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης, αλλά εξαρτάται από τη συγκέντρωση.

Βιομετασχηματισμός

Η περινδοπρίλη είναι προφάρμακο. Το 27% της χορηγούμενης δόσης περινδοπρίλης φτάνει στην κυκλοφορία του αίματος ως περινδοπρίλη, που είναι ο δραστικός μεταβολίτης. Εκτός από τη δραστική περινδοπρίλη, η περινδοπρίλη έχει άλλους πέντε μεταβολίτες, που είναι όλοι ανενεργοί. Η μέγιστη συγκέντρωση της περινδοπρίλης στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 3 έως 4 ώρες.

Αποβολή

Η περινδοπρίλη απεκκρίνεται από τα ούρα και η τελική ημιπερίοδος ζωής του αδέσμευτου κλάσματός της είναι περίπου 17 ώρες, με αποτέλεσμα σταθερά πλασματικά επίπεδα να επιτυγχάνονται μέσα σε 4 ημέρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Έχει αποδειχτεί ότι υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης της περινδοπρίλης και της έκθεσής της στο πλάσμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι:

Η αποβολή της περινδοπρίλης είναι μειωμένη στους ηλικιωμένους, καθώς και σε ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια.

Νεφρική δυσλειτουργία:

Η προσαρμογή της δοσολογίας κατά τη νεφρική ανεπάρκεια είναι επιθυμητό να γίνεται ανάλογα με το βαθμό της ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης).

Σε περίπτωση αιμοκάθαρσης:

Η απομάκρυνση της περινδοπρίλης με αιμοκάθαρση είναι 70 ml/min.

Κίρρωση:

Στους κίρρωτικούς ασθενείς, η κινητική της περινδοπρίλης μεταβάλλεται: η ηπατική κάθαρση του αρχικού μορίου υποδιπλασιάζεται. Εντούτοις, η ποσότητα σχηματιζόμενης περινδοπρίλης δεν μειώνεται κι έτσι δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Σχετικές με την ινδαπαμίδη:

Απορρόφηση

Η ινδαπαμίδη απορροφάται ταχέως και πλήρως από την πεπτική οδό. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα στον άνθρωπο επιτυγχάνεται περίπου μία ώρα μετά την από του στόματος λήψη του προϊόντος.

Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 79%.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η ημιπερίοδος απομάκρυνσης είναι μεταξύ 14 και 24 ωρών (18 ώρες κατά μέσο όρο). Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση δεν προκαλεί συσσώρευση. Η απομάκρυνση γίνεται κυρίως από τα ούρα (70% της δόσης) και από τα κόπρανα (22%) με τη μορφή ανενεργών μεταβολιτών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία:

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν μεταβάλλονται στον ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το Peditur (4+1,25)mg έχει ελαφρά υψηλότερη τοξικότητα από αυτήν των συστατικών του. Οι νεφρικές εκδηλώσεις δεν φαίνεται να ενεργοποιούνται στον αρουραίο. Ωστόσο, ο συνδυασμός φανερώσει γαστρεντερική τοξικότητα στο σκύλο και αυξημένη τοξική δράση κατά την κυοφορία, στον αρουραίο (σε σχέση με την περινδοπρίλη).

Ωστόσο, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώνονται σε επίπεδα δόσεων πολύ που αντιστοιχούν σε ευρύτατα περιθώρια ασφάλειας σε σύγκριση με τις θεραπευτικές δόσεις που χρησιμοποιούνται. Προκλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν χωριστά με την περινδοπρίλη και την ινδαπαμίδη, δεν έδειξαν γενotoξική ή καρκινογόνο δράση. Μελέτες τοξικότητας δεν έδειξαν εμβρυotoξική ή τερατογενετική επίδραση και δεν επηρεάστηκε η γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό μαγνήσιο Άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

30δισκία σε κυψέλες (blister PVC/αλουμινίου).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LYOFIN LTD

Δερβενακίων 38

15344 Γέρακας Αττικής

Τηλ.: 210 639394

E-mail: info@lyofin.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία ανανέωσης: 8 Μαΐου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ