

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Percarnil Plus, 5 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 5 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 3,395 mg peryndoprylu oraz 1,25 mg indapamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 84 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Niebieskie, dwuwypukłe, owalne tabletkę powlekane, o wymiarach 8,5 mm x 4,3 mm, z poziomą linią na jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego.

Stosowanie produktu leczniczego Percarnil Plus o mocy 5 mg+1,25 mg jest wskazane u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania peryndoprylu w monoterapii.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zazwyczaj stosowana dawka to 1 tabletkę powlekana produktu leczniczego Percarnil Plus o mocy 5 mg + 1,25 mg raz na dobę, najlepiej przyjmowana rano, przed posiłkiem.

Jeżeli jest to możliwe, zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych. Produkt leczniczy Percarnil Plus o mocy 5 mg + 1,25 mg należy stosować, jeśli ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu leczniczego Percarnil Plus o mocy 2,5 mg + 0,625 mg (jeżeli dotyczy). Jeżeli jest to klinicznie uzasadnione, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na leczenie produktem leczniczym Percarnil Plus o mocy 5 mg + 1,25 mg.

*Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)*

Leczenie należy rozpocząć biorąc pod uwagę uzyskane wartości ciśnienia tętniczego oraz czynność nerek.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4)*

W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), leczenie jest przeciwwskazane.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30 – 60 ml/min) zaleca się rozpoczynanie leczenia od odpowiedniej dawki pojedynczej substancji czynnej wchodzącej w skład produktu złożonego.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny większym lub równym 60 ml/min nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Standardowe postępowanie medyczne uwzględnia częste oznaczanie stężenia kreatyniny i potasu.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)*

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby leczenie jest przeciwwskazane.

W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki.

*Dzieci i młodzież*

Nie należy stosować produktu leczniczego Percarnil Plus u dzieci i młodzieży, ponieważ dotychczas nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania peryndoprylu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w tej grupie wiekowej.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na peryndopryl lub na inne inhibitory ACE, nadwrażliwość na indapamid lub na inne sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego) w wywiadzie związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE
- dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Percarnil Plus z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1)
- encefalopatia wątrobowa
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- hipokaliemia
- karmienie piersią (patrz punkt 4.6)
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).

Z powodu braku wystarczającego doświadczenia dotyczącego leczenia, produktu leczniczego Percarnil Plus nie należy stosować:

- u pacjentów poddawanych dializoterapii
- u pacjentów z nie leczoną, niewyrównaną niewydolnością serca.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

***Percarnil Plus:***

Lit

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Percarnil Plus (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Leczenie jest przeciwwskazane w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniego jawnego zaburzenia czynności nerek, u których badania krwi oceniające czynność nerek wykazały czynnościową niewydolność nerek należy przerwać leczenie i ewentualnie ponownie rozpocząć albo stosując mniejszą dawkę albo tylko jeden z składników.

U tych pacjentów standardowe postępowanie medyczne uwzględnia częste oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy - po 2 tygodniach, a następnie co 2 miesiące w okresie dalszego leczenia. Niewydolność nerek zgłaszano głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej.

Zazwyczaj nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego w przypadku obustronnego zwężenia tętnicy nerkowej lub zwężenia tętnicy jedynej czynnej nerki.

#### Niedociśnienie tętnicze i zaburzenia wodno-elektrolitowe

W przypadku niedoboru sodu istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego (zwłaszcza u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Dlatego należy regularnie sprawdzać, czy nie występują objawy kliniczne niedoboru wody i elektrolitów, które mogą się pojawić w przypadku współistniejących wymiotów lub biegunki. U takich pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu.

Znaczne niedociśnienie tętnicze może wymagać podania we wlewie dożylnym roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Przemijające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po ponownym osiągnięciu odpowiedniej objętości krwi i ciśnienia tętniczego, można ponownie zastosować leczenie mniejszą dawką lub tylko jednym ze składników.

#### Stężenie potasu

Skojarzenie peryndoprylu i indapamidu nie zapobiega wystąpieniu hipokaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek. Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych zawierających diuretyk, należy regularnie monitorować stężenie potasu w osoczu.

#### Substancje pomocnicze

Ze względu na zawartość laktozy w produkcie, u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy i galaktozy nie należy stosować tego produktu leczniczego.

#### **Peryndopryl:**

##### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

##### Neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano neutropenię, agranulocytozę, małopłytkowość oraz niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozami, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano zaburzenia czynności nerek. U niektórych z takich pacjentów odnotowano ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, należy okresowo oznaczać liczbę krwinek białych, a pacjentów należy pouczyć, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

#### Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano rzadkie przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w każdym momencie leczenia. W razie wystąpienia powyższych objawów należy natychmiast przerwać leczenie peryndoprylem, a pacjent powinien być obserwowany do całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęk twarzy i warg zazwyczaj ustępował bez leczenia, jednak podanie leków przeciwhistaminowych było przydatne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może zakończyć się zgonem. Jeśli wystąpi obrzęk języka, głośni lub krtani, który może powodować zamknięcie dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie, w tym podskórne podanie adrenaliny 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych.

U pacjentów rasy czarnej, otrzymujących inhibitory ACE, donoszono o większej częstości występowania obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do pacjentów rasy innej niż czarna.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy nie związany ze stosowaniem inhibitorów ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia podczas leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko donoszono o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego jelit. Pacjenci ci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub z wymiotami albo bez takich objawów); u niektórych pacjentów nie występował wcześniej obrzęk naczynioruchowy twarzy a aktywność C1-esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy diagnozowano takimi metodami jak tomografia komputerowa jamy brzusznej, ultrasonografia lub podczas zabiegu chirurgicznego, a objawy ustępowały po zaprzestaniu stosowania inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, zgłaszających ból brzucha.

#### Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych, takich jak pszczoły, osy) występowały pojedyncze przypadki długotrwałych, zagrażających życiu reakcji rzekomoanafilaktycznych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania inhibitorów ACE u pacjentów z alergią, poddawanych odczulaniu i unikać ich podawania podczas immunoterapii jadem owadów. U pacjentów wymagających zarówno stosowania inhibitorów ACE jak i leczenia odczulającego reakcji tych można uniknąć poprzez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE przynajmniej na 24 godziny przed leczeniem.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsylvolimus) U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsylvolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania), patrz punkt 4.5.

#### Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

Rzadko, u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, poddanych aferezie LDL z zastosowaniem siarczanu dekstranu, obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcjom tym

można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE przed rozpoczęciem każdego zabiegu aferezy LDL.

#### Pacjenci poddawani dializoterapii

U pacjentów poddawanych dializoterapii z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (np. AN 69®) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innych błon dializacyjnych innego typu lub leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup.

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe, mające ustalony profil bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli jest to właściwe, rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Kaszel

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE może wystąpić kaszel. Charakterystyczny kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel indukowany leczeniem inhibitorami ACE należy wziąć pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej kaszlu. Jeżeli leczenie inhibitorem ACE jest nadal preferowane, należy rozważyć możliwość jego kontynuacji.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności perindoprylu u dzieci i młodzieży ani w monoterapii ani w leczeniu skojarzonym.

#### Ryzyko niedociśnienia tętniczego i (lub) niewydolności nerek (w przypadku niewydolności serca, zaburzeń wodno-elektrolitowych, itd.)

Znaczne pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano szczególnie w przypadku dużej utraty wody i elektrolitów (ściska dieta z małą ilością sodu lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów z niskim wyjściowym ciśnieniem tętniczym, u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, z zastoinową niewydolnością serca lub marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem.

Hamowanie tego układu przez inhibitor konwertazy angiotensyny może spowodować, zwłaszcza po pierwszej dawce i podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, wskazujące na czynnościową niewydolność nerek. Niekiedy może mieć ona ostry początek, choć występuje rzadko i w różnych momentach leczenia.

W takich przypadkach leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki i zwiększać ją stopniowo.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i stężenie potasu. Dawkę należy następnie dostosować w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadku zaburzeń wodno-elektrolitowych, w celu uniknięcia nagłego wystąpienia niedociśnienia.

#### Pacjenci z rozpoznaną miażdżycą tętnic

Ryzyko niedociśnienia występuje u wszystkich pacjentów, ale szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z chorobami naczyń mózgowych, u których leczenie należy rozpocząć od małej dawki.

#### Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Leczeniem nadciśnienia naczyniowo-nerkowego jest rewaskularyzacja. Niemniej jednak, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może być korzystne u pacjentów z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym oczekujących na operację korekcyjną lub gdy taka operacja nie jest możliwa.

U pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem zwężenia tętnicy nerkowej leczenie produktem Percarnil Plus należy rozpoczynać w szpitalu od małej dawki. Należy monitorować stężenie potasu i czynność nerek, ponieważ u niektórych pacjentów może wystąpić czynnościowa niewydolność nerek, która jest odwracalna po przerwaniu leczenia.

#### Inne grupy ryzyka

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) lub u pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu) leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza, od mniejszej dawki początkowej. Nie należy przerywać leczenia  $\beta$ -adrenolitykiem u pacjentów z chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym: inhibitor ACE należy dołączyć do leku  $\beta$ -adrenolitycznego.

#### Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą leczonych wcześniej doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi, szczególnie podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE.

#### Różnice etniczne

Tak jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, peryndopryl jest wyraźnie mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### Zabiegi chirurgiczne, znieczulenie

Inhibitory ACE mogą powodować niedociśnienie podczas znieczulenia, zwłaszcza, jeśli podawany anestetyk ma działanie hipotensyjne.

Zaleca się, aby leczenie długo działającymi inhibitorami ACE, takimi jak peryndopryl, przerwać w miarę możliwości na dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

#### Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory ACE należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca.

#### Niewydolność wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej, postępującego do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu.

Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy odstawić inhibitor ACE i zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

#### Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70 lat), cukrzyca, stany współistniejące, szczególnie odwodnienie, ostra dekompensacja sercowa, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), preparatów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Stosowanie preparatów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasami zakończone zgonem zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednoczesne stosowanie wymienionych powyżej preparatów jest konieczne, należy zachować ostrożność oraz często kontrolować stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

### ***Indapamid:***

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą spowodować encefalopatię wątrobową u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W takim przypadku należy natychmiast przerwać podawanie leku moczopędnego.

### ***Nadwrażliwość na światło***

W trakcie leczenia z tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości należy przerwać leczenie. Jeżeli ponowne podawanie leku moczopędnego jest konieczne, zalecana jest ochrona powierzchni ciała narażonych na słońce lub na sztuczne promieniowanie UVA.

### ***Równowaga wodno-elektrolitowa***

#### ***Stężenie sodu***

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenie sodu, a następnie oznaczać je okresowo. Wszystkie leki moczopędne mogą powodować zmniejszenie stężenia sodu, co może mieć poważne następstwa. Niezbędna jest regularna kontrola, ponieważ zmniejszenie stężenia sodu może początkowo przebiegać bezobjawowo. Oznaczanie stężenia sodu powinno być wykonywane częściej u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9).

#### ***Stężenie potasu***

Głównym ryzykiem stosowania diuretyków tiazydowych i podobnych do tiazydów jest zmniejszenie stężenia potasu i hipokaliemia. opędnych występuje ryzyko hipokaliemii. Ryzyku wystąpienia zmniejszenia stężenia potasu (<3,4 mmol/l) należy zapobiegać u niektórych pacjentów z grupy ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku i (lub) niedożywieni, niezależnie od tego, czy przyjmują inne leki, pacjenci z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą wieńcową i pacjenci z niewydolnością serca.

W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczne działanie na serce glikozydów nasercowych oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

Pacjenci, u których występuje wydłużony odstęp QT w zapisie EKG, bez względu na pochodzenie jatrogenne czy też wrodzone, znajdują się również w grupie ryzyka. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może predysponować do wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsade de pointes*, które mogą zakończyć się zgonem.

We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częstsze oznaczanie stężenia potasu w surowicy. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia.

Jeśli stwierdzi się małe stężenie potasu, należy je wyrównać.

#### ***Stężenie wapnia***

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczne zwiększenie stężenia wapnia może być związane z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc. W takich przypadkach leczenie należy przerwać przed badaniem czynności przytarczyc.

#### ***Stężenie glukozy we krwi***

U pacjentów z cukrzycą istotne jest kontrolowanie stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza w przypadku małego stężenia potasu.

#### ***Kwas moczowy***

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia napadów dny moczanowej.

### Czynność nerek a leki moczopędne

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne są skuteczne tylko, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu (stężenie kreatyniny mniejsze niż 25 mg/l, tj. 220 μmol/l u dorosłych).

W przypadku osób w podeszłym wieku stężenie kreatyniny należy dostosować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta, według wzoru Cockrofta:

$$Cl_{kr} = (140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała} / 0,814 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu}$$

gdzie:

- wiek jest wyrażony w latach
- masa ciała w kg
- stężenie kreatyniny w osoczu w μmol/l.

Wzór ten odnosi się do mężczyzn w podeszłym wieku; dla kobiet należy go dostosować mnożąc otrzymaną wartość przez 0,85.

Hipowolemia związana z utratą sodu i wody spowodowaną przez lek moczopędny na początku leczenia, powoduje zmniejszenia przesączania kłębuszkowego. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie ma żadnych konsekwencji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić istniejącą już niewydolność nerek.

### *Sportowcy*

Sportowcy powinni zwrócić uwagę, że ten produkt leczniczy zawiera substancję czynną, która może powodować dodatni wynik testu antydopingowego.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Racekadotryl

Wiadomo, że inhibitory ACE (np. peryndopryl) mogą powodować obrzęk naczynioruchowy. To ryzyko może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania racekadotrylu (lek stosowany w ostrej biegunce).

### Inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)

U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

### Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

- Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana ze zwiększeniem częstości występowania działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

### Jednoczesne stosowanie niezalecane

- Lit: podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz nasilenie toksyczności litu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może dodatkowo zwiększać stężenie litu i nasilać ryzyko toksyczności litu związane ze stosowaniem inhibitorów ACE. Nie zaleca się stosowania skojarzenia peryndoprylu z indapamidem i litu, jeśli jednak jest to konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).



- Leki moczopędne oszczędzające potas (spironolakton, triamteren, w monoterapii lub w skojarzeniu), sole potasu: inhibitory ACE zmniejszają indukowaną przez leki moczopędne utratę potasu. Leki moczopędne oszczędzające potas, np. spironolakton, triamteren czy amilorid, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy (potencjalnie śmiertelnego). Jeżeli jednoczesne stosowanie jest wskazane z powodu udokumentowanej hipokaliemii, należy je stosować z zachowaniem ostrożności oraz często oznaczać stężenie potasu w surowicy i wykonywać badanie EKG.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności

- Baklofen: nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego. Konieczna jest kontrola ciśnienia tętniczego krwi oraz czynności nerek, a w razie potrzeby dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym duże dawki kwasu acetylosalicylowego: podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach działających przeciwzapalnie, inhibitory COX-2 i niewybiórcze NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ zwiększa ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z osłabioną czynnością nerek. Należy zachować ostrożność podczas takiego leczenia skojarzonego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo podczas trwania leczenia. Leki przeciwcukrzycowe (insulina, sulfonamidy hipoglikemizujące) - zgłaszano w przypadku kaptoprylu i enalaprylu:  
U pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub sulfonamidami hipoglikemizującymi zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może nasilić działanie hipoglikemizujące. Wystąpienie hipoglikemii jest bardzo rzadkie (poprawa tolerancji glukozy, a w rezultacie zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę).
- Leki powodujące *torsade de pointes*: w związku z ryzykiem hipokaliemii, indapamid należy podawać ostrożnie w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które indukują *torsade de pointes*, takich jak leki przeciwarytmiczne klasy IA (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid); leki przeciwarytmiczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol); niektóre leki neuroleptyczne (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), butyrofenony (droperydol, haloperydol), inne neuroleptyki (pimozyd); inne substancje, takie jak beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna, winkamina podawana dożylnie, metadon, astemizol, terfenadyna, mizolastyna. Należy zapobiegać małym stężeniom potasu i wyrównywać je, jeśli jest to konieczne: kontrolować odstęp QT.
- Leki zmniejszające stężenie potasu: amfoterycyna B (podawana dożylnie), glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy (stosowane ogólnie), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu pobudzającym perystaltykę: zwiększone ryzyko małego stężenia potasu (działanie addytywne). Należy monitorować stężenie potasu i w razie potrzeby je korygować, szczególnie podczas jednoczesnego leczenia glikozydami nasercowymi. Należy stosować leki przeczyszczające pozbawione działania drażniącego.
- Glikozydy nasercowe: małe stężenie potasu zwiększa ryzyko działania toksycznego glikozydów nasercowych. Należy monitorować stężenie potasu oraz zapis EKG i ponownie rozważyć leczenie, jeżeli jest to konieczne.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

- Leki przeciwdepresyjne podobne do imipraminy (trójpierścieniowe), leki neuroleptyczne: nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe i zwiększenie ryzyka niedociśnienia ortostatycznego (działanie addytywne).
- Kortykosteroidy, tetrakozaktyd: osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego (retencja soli i wody spowodowana kortykosteroidami).

- Inne leki przeciwnadciśnieniowe: stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych z peryndoprylem+indapamidem może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.
- Allopurynol, leki cytostaticzne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie lub prokainamid: jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia leukopenii.
- Leki znieczulające: inhibitory ACE mogą nasilać działanie hipotensyjne niektórych leków znieczulających.
- Leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe): uprzednie leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może powodować odwodnienie oraz ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia peryndoprylem.
- Sole złota: rzadko donoszono o reakcjach przypominających objawy jak po podaniu azotanów (nagle zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie) u pacjentów leczonych preparatami złota w iniekcjach (aurotiojabłczan sodu) i otrzymujących jednocześnie inhibitor ACE, w tym peryndopryl.
- Metformina: kwasica mleczanowa po metforminie, spowodowana czynnościową niewydolnością nerek związaną ze stosowaniem leków moczopędnych, a szczególnie diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, jeśli stężenie kreatyniny w osoczu wynosi powyżej 15 mg/l (135 μmol/l) u mężczyzn i 12 mg/l (110 μmol/l) u kobiet.
- Środki kontrastujące zawierające jod: w przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek, szczególnie, jeśli zastosowano duże dawki środków kontrastujących zawierających jod. Przed zastosowaniem środka kontrastującego zawierającego jod należy odpowiednio nawodnić pacjenta.
- Sole wapnia: ryzyko zwiększonego stężenia wapnia w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.
- Cyklosporyna: ryzyko wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny, bez zmian stężenia cyklosporyny w surowicy, nawet w przypadku braku niedoborów elektrolitów i wody.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Na podstawie wpływu poszczególnych składników tego produktu złożonego na ciążę i laktację, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Percarnil Plus podczas pierwszego trymestru ciąży. Percarnil Plus jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Stosowanie produktu Percarnil Plus jest przeciwwskazane podczas laktacji. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy odstawić produkt leczniczy Percarnil Plus, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

#### Ciąża

##### *Peryndopryl:*

**Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).**

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe, mające ustalony profil bezpieczeństwa dotyczący stosowania w ciąży.

W momencie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze wywołuje u ludzi toksyczne działanie na płód (osłabienie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) – patrz także punkt 5.3. Jeśli do

narażenia na inhibitor ACE doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzne badanie czynności nerek oraz czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy uważnie obserwować z powodu ryzyka wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Indapamid:*

Długotrwałe narażenie na tiazidy w trzecim trymestrze ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, jak również przepływ maciczno-łożyskowy krwi, co może powodować niedokrwienie łożyska i płodu oraz opóźnienie wzrostu. Ponadto donoszono o rzadkich przypadkach hipoglikemii i małopłytkowości u noworodków, które były narażone w okresie okołoporodowym.

#### Karmienie piersią

Stosowanie produktu Percarnil Plus jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią.

#### *Peryndopryl:*

Nie zaleca się stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, ponieważ nie ma danych dotyczących jego stosowania w tym okresie. Zaleca się stosowanie innych leków, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

#### *Indapamid:*

Indapamid przenika do mleka matki. Jest on bardzo podobny do diuretyków tiazydowych, które powodują podczas karmienia piersią zmniejszenie a nawet zahamowanie laktacji. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne tiazydowe, hipokaliemia i żółtaczka jąder podkorowych.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

U niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem krwi, zwłaszcza na początku leczenia lub w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym.

Z tego powodu zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

### **4.8 Działania niepożądane**

Stosowanie peryndoprylu hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, powodując zmniejszenie utraty potasu wywołanej indapamidem.

U 4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Percarnil Plus o mocy 5 mg + 1,25 mg wystąpiła hipokaliemia (stężenie potasu < 3,4 mmol/l).

Podczas leczenia obserwowano następujące działania niepożądane, które przedstawiono według częstości występowania:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko	Małopłytkowość, leukopenia/neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna. Niedokrwistość (patrz punkt 4.4) podczas stosowania inhibitorów ACE była obserwowana w specyficznych okolicznościach (u pacjentów po przeszczepieniu nerki, u pacjentów poddawanych hemodializie).
---------------	---

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko	Hiperkalcemia
--------	---------------

Częstość nieznana Utrata potasu z hipokaliemią, o szczególnie ciężkim przebiegu u niektórych pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4). Zwiększenie stężenia potasu, zazwyczaj przemijające. Hiponatremia z hipowolemią powodująca odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne.

#### Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często Zaburzenia nastroju lub snu.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często Parestezja, ból głowy, nieukładowe zawroty głowy, układowe zawroty głowy.

Bardzo rzadko Splątanie.

Częstość nieznana Omdlenie.

#### Zaburzenia oka

Często Zaburzenia widzenia.

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Często Szumy uszne.

#### Zaburzenia serca

Bardzo rzadko Zaburzenia rytmu serca, w tym bradykardia, tachykardia komorowa, migotanie przedsionków, dławica piersiowa i zawał serca, prawdopodobnie wtórne do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana *Torsade de pointes* (potencjalnie zakończone zgonem), patrz punkty 4.4 i 4.5.

#### Zaburzenia naczyniowe

Często Niedociśnienie, ortostatyczne lub nieortostatyczne (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często Podczas leczenia inhibitorami ACE obserwowano suchy uporczywy kaszel, który ustępuje po odstawieniu produktu leczniczego. W przypadku wystąpienia tego objawu należy wziąć pod uwagę etiologię jatrogenną. Duszność.

Niezbyt często Skurcz oskrzeli.

Bardzo rzadko Eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie błony śluzowej nosa.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Często Zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności, ból w nadbrzuszu, anoreksja, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka.

Bardzo rzadko Zapalenie trzustki.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko Zapalenie wątroby, cytolityczne lub cholestatyczne (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana W przypadku niewydolności wątroby istnieje możliwość wystąpienia encefalopatii wątrobowej (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Zaburzania skóry i tkanki podskórnej

Często Wysypka, świąd, wykwity grudkowo-plamkowe.

Niezbyt często Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4). Reakcje nadwrażliwości, głównie skórne u pacjentów predysponowanych do reakcji alergicznych i astmatycznych. Plamica. Możliwe nasilenie objawów rozpoznanego wcześniej ostrego toczenia rumieniowatego uogólnionego.

Rzadko	Nasilenie łuszczycy.
Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona. Donoszono o przypadkach reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często	Kurcze mięśni.
--------	----------------

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często	Niewydolność nerek.
Bardzo rzadko	Ostra niewydolność nerek.

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często	Impotencja.
----------------	-------------

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często	Astenia.
Niezbyt często	Nasilone pocenie się.

#### Badania diagnostyczne

Częstość nieznana	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5). Zwiększenie stężenia glukozy i kwasu moczowego we krwi podczas leczenia. Nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, przemijające po przerwaniu leczenia, częściej występujące w przypadkach zwężenia tętnicy nerkowej, nadciśnienia tętniczego leczonego lekami moczopędnymi, niewydolności nerek. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.
-------------------	---

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Najczęstsze objawy przedawkowania to: niedociśnienie tętnicze, niekiedy z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, kurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, stanem splątania i skąpomoczem, który może postępować do bezmoczności (z powodu hipowolemii). Mogą wystąpić zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (małe stężenie sodu, małe stężenie potasu).

Podstawowe postępowanie to szybkie usunięcie zażytego produktu leczniczego przez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywnego, a następnie przywrócenie równowagi wodno-elektrolitowej, w warunkach specjalistycznej opieki medycznej, aż do powrotu do wartości prawidłowych.

Jeśli wystąpi znaczne niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach z głową umieszczoną niżej. Jeżeli jest to konieczne, należy we wlewie dożylnym podać izotoniczny roztwór chlorku sodu lub w inny sposób uzupełnić niedobory płynów.

Peryndoprylat, będący czynnym metabolitem peryndoprylu, może być usuwany przez dializę (patrz punkt 5.2).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki, kod ATC: C09BA04

Percarnil Plus jest produktem leczniczym złożonym, zawierającym sól argininową peryndoprylu – inhibitor konwertazy angiotensyny i indapamid - chlorosulfamoidowy lek moczopędny. Jego właściwości farmakologiczne są pochodną działania poszczególnych substancji podawanych oddzielnie, a także wynikają z addytywnego działania synergicznego obu substancji podanych w skojarzeniu.

#### Mechanizm działania

##### *Percarnil Plus:*

Percarnil Plus wykazuje addytywny synergizm działania przeciwnadciśnieniowego obu składników.

##### *Peryndopryl:*

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitor ACE), przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II, która jest substancją o działaniu zwężającym naczynia krwionośne; dodatkowo enzym pobudza wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy, jak również nasila rozpad bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów.

Skutkiem powyższego jest:

- zmniejszenie wydzielania aldosteronu,
- zwiększenie aktywności reninowej osocza, na skutek zahamowania ujemnego sprzężenia zwrotnego powodowanego przez aldosteron,
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego, zwłaszcza w łożysku naczyniowym mięśni i nerek, bez towarzyszącego zatrzymania sodu i wody oraz odruchowej tachykardii, podczas długotrwałego leczenia.

Działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu występuje także u pacjentów z małą lub prawidłową aktywnością reniny.

Peryndopryl działa poprzez czynny metabolit, peryndoprylatu. Pozostałe metabolity są nieaktywne.

Peryndopryl zmniejsza pracę mięśnia sercowego przez:

- działanie rozszerzające naczynia żylne, prawdopodobnie na skutek modyfikacji metabolizmu prostaglandyn: zmniejsza obciążenie wstępne (*preload*),
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego: zmniejsza obciążenie następcze (*afterload*).

Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały:

- zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory,
- zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego,
- zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego,
- zwiększenie regionalnego przepływu krwi w mięśniach.

Wyniki testu wysiłkowego również uległy poprawie.

##### *Indapamid:*

Indapamid jest pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym, o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do tiazydowych leków moczopędnych. Indapamid hamuje wchłanianie

zwrotne sodu w części korowej nerek. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków w moczu, oraz w mniejszym stopniu potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i działając przeciwnadciśnieniowo.

### Działanie farmakodynamiczne

#### *Percarnil Plus:*

U pacjentów z nadciśnieniem, niezależnie od wieku, peryndopryl z indamamidem o mocy 2,5 mg + 0,625 mg i peryndopryl z indamamidem o mocy 5 mg + 1,25 mg wywołuje zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe, zarówno w odniesieniu do ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego, w pozycji leżącej lub stojącej.

Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się 24 godziny. Obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskiwane jest po okresie krótszym niż miesiąc, bez zjawiska tachyfilaksji. Zakończenie leczenia nie powoduje efektu „z odbicia”. Podczas badań klinicznych obserwowano synergiczne działanie przeciwnadciśnieniowe skojarzenia peryndoprylu i indapamidu, w odniesieniu do każdego składnika podawanego osobno.

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym substancją czynną badaniu PICXEL oceniano na podstawie echokardiografii wpływ produktu złożonego zawierającego peryndopryl i indapamid na przerost lewej komory serca, w porównaniu z monoterapią enalaprylem.

W badaniu PICXEL pacjenci z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca (określonym jako współczynnik masy lewej komory, LVMI > 120 g/m<sup>2</sup> u mężczyzn i > 100 g/m<sup>2</sup> u kobiet) byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 2,5 mg peryndoprylu z arginina) i 0,625 mg indapamidu lub do grupy otrzymującej 10 mg enalaprylu raz na dobę przez rok leczenia. Dawka była dostosowywana zgodnie ze stopniem kontroli ciśnienia krwi, aż do 8 mg peryndoprylu z tertbutyloaminą (równoważne 10 mg peryndoprylu z arginina) i 2,5 mg indapamidu lub 40 mg enalaprylu raz na dobę. Tylko 34% osób pozostało leczonych dawką 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 2,5 mg peryndoprylu z arginina) i 0,625 mg indapamidu (wobec 20% osób leczonych 10 mg enalaprylu).

Pod koniec leczenia wartość LVMI zmniejszyła się znacznie bardziej w grupie otrzymującej peryndopryl i indapamid (-10,1 g/m<sup>2</sup>) niż w grupie otrzymującej enalapryl (-1,1 g/m<sup>2</sup>) w całej randomizowanej populacji pacjentów. Między grupami różnica w zmianie wartości LVMI wynosiła -8,3 (95% CI (-11,5, -5,0), p < 0,0001).

Lepszy wpływ na wartość LVMI osiągnięto w przypadku dawki 8 mg peryndoprylu z tertbutyloaminą (równoważne 10 mg peryndoprylu z arginina) i 2,5 mg indapamidu niż dla dawek peryndoprylu i indapamidu wynoszących 2,5 mg + 0,625 mg i 5 mg + 1,25 mg.

Odnosnie ciśnienia krwi, oszacowane średnie różnice między grupami w randomizowanej populacji wynosiły odpowiednio -5,8 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p < 0,0001) dla ciśnienia skurczowego oraz -2,3 mmHg (95% CI (-3,6, -0,9), p = 0,0004) dla ciśnienia krwi rozkurczowego, na korzyść grupy otrzymującej peryndopryl i indapamid.

#### *Peryndopryl:*

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim. Obserwuje się zmniejszenie ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, w pozycji leżącej i stojącej.

Działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu dawki pojedynczej jest najsilniejsze pomiędzy 4-6 godziną i utrzymuje się przez 24 godziny.

Po 24 godzinach znaczna część aktywności enzymu konwertującego, około 80%, jest nadal zablokowana.

U pacjentów reagujących na leczenie, normalizacja ciśnienia tętniczego osiągana jest po jednym miesiącu i utrzymuje się bez tachyfilaksji.

Zaprzestanie leczenia nie powoduje efektu „z odbicia”.

Peryndopryl ma właściwości rozszerzające naczynia i przywraca elastyczność głównych pni tętniczych, koryguje histomorfometryczne zmiany w tętnicach oporowych i zmniejsza przerost lewej komory serca.

Jeśli istnieje potrzeba, dodanie tiazydowego leku moczopędnego powoduje synergizm addytywny.

Skojarzenie inhibitora konwertazy angiotensyny z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza ryzyko hipokaliemii związanej z podawaniem tylko leku moczopędnego.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie, lub z cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

*Indapamid:*

Indapamid podawany w monoterapii wykazuje przeciwnadciśnieniowe, które utrzymuje się przez 24 godziny. Działanie to występuje po dawkach, po których działanie moczopędne jest bardzo małe.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest proporcjonalne do poprawy podatności tętnic oraz zmniejszenia całkowitego i tętniczego obwodowego oporu naczyniowego.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Podczas zwiększania dawki tiazydowego leku moczopędnego i tiazydopodobnych leków moczopędnych, działanie przeciwnadciśnieniowe osiąga plateau, natomiast działania niepożądane nadal się zwiększają. Jeżeli leczenie jest nieskuteczne, nie należy zwiększać dawki.



Ponadto wykazano, że w leczeniu krótko-, średnio- i długookresowym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym indapamid:

- nie ma wpływu na metabolizm lipidów: triglicerydy, cholesterol LDL i cholesterol HDL,
- nie ma wpływu na metabolizm węglowodanów, nawet u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

*Percarnil Plus:*

Skojarzone podawanie peryndoprylu i indapamidu nie zmienia ich właściwości farmakokinetycznych, w porównaniu do oddzielnego podawania.

*Peryndopryl:*

Peryndopryl po podaniu doustnym wchłania się szybko, a maksymalne stężenie jest osiągnięte w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Peryndopryl jest prolekiem. 27% podanej dawki peryndoprylu dociera do krwiobiegu w postaci czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Oprócz czynnego peryndoprylatu, z peryndoprylu powstaje 5 metabolitów, wszystkie są nieczynne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągnięte w ciągu 3 do 4 godzin.

Ponieważ spożycie pokarmu zmniejsza przekształcanie w peryndoprylat, a w związku z tym biodostępność, peryndopryl z arginina należy podawać doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

Wykazano liniową zależność pomiędzy dawką peryndoprylu a jego stężeniem w osoczu.

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi ok. 0,2 l/kg. Stopień wiązania peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, głównie z enzymem konwertującym angiotensynę, lecz jest zależny od stężenia.

Peryndoprylat jest wydalany w moczu, a końcowy okres półtrwania jego niezwiązanej frakcji wynosi ok. 17 godzin, co prowadzi do uzyskania stanu stacjonarnego w ciągu 4 dni.

Wydalanie peryndoprylatu jest wolniejsze u pacjentów w podeszłym wieku, a także u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek. W przypadku niewydolności nerek konieczne jest dostosowanie dawki w zależności od stopnia niewydolności (klirens kreatyniny).

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

Właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu są zmienione u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy macierzystej cząsteczki jest zmniejszony o połowę. Jednak ilość powstającego peryndoprylatu nie zmniejsza się, a tym samym modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

*Indapamid:*

Indapamid jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego.

Maksymalne stężenie w osoczu występuje w przybliżeniu po 1 godzinie od podania doustnego produktu. Wiązanie z białkami osocza wynosi 79%.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Podanie wielokrotne nie prowadzi do kumulacji. Eliminacja przebiega głównie z moczem (70% dawki) i kałem (22% dawki), w postaci nieczynnych metabolitów.

Właściwości farmakokinetyczne nie zmieniają się u pacjentów z niewydolnością nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Produkt złożony zawierający peryndopryl i indapamid ma nieznacznie większą toksyczność niż jego składniki. Działanie na nerki nie wydaje się być bardziej nasilone u szczurów. Jednakże produkt złożony powoduje toksyczne działanie na układ pokarmowy u psów i nasilone działanie toksyczne dla matek u szczurów (w porównaniu z peryndoprylem).

Mimo to, te działania niepożądane wykazano podczas stosowania dawek odpowiadających bardzo znacznemu marginesowi bezpieczeństwa, w porównaniu ze stosowanymi dawkami terapeutycznymi.

#### *Peryndopryl:*

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (szczury i małpy) narządem narażonym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.

W badaniach *in vitro* lub *in vivo* nie zaobserwowano działania mutagennego. .

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały działania embriotoksycznego lub teratogenego. Jednak wykazano, że inhibitory ACE, jako grupa, powodują działania niepożądane w późnym okresie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i powstawania wad wrodzonych u gryzoni i królików: obserwowano zmiany w nerkach oraz zwiększenie śmiertelności około- i poporodowej.

Podczas długookresowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

#### *Indapamid:*

Największe dawki podane doustnie różnym gatunkom zwierząt (40 do 8000 razy większe od dawki terapeutycznej) wykazały nasilenie właściwości moczopędnych indapamidu. Główne objawy zatrucia podczas badań ostrej toksyczności indapamidu, podanego dożylnie lub dootrzewnowo, tj. zwolnienie oddechu i rozszerzenie naczyń obwodowych, były związane z farmakologicznym działaniem indapamidu.

Wyniki testów dotyczące działania mutagennego i rakotwórczego indapamidu były negatywne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki:*

Magnezu stearynian  
Krzemionka hydrofobowa koloidalna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Glicerolu dibehenian  
Maltodekstryna  
Laktoza jednowodna

#### *Otoczka:*

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Indygotyna (E132) lak  
Żelaza tlenek żółty (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

18 miesięcy

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Blistry: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Butelki HDPE: Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Butelka HDPE zawierające środek osuszający, uszczelniona folią z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci (PP).

*Wielkość opakowań:*

Blistry: 30, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych

Butelki HDPE: 30, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

23338

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

25.07.2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

30.09.2016