

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Perindopril + Indapamide Krka, 8 mg + 2,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*), co odpowiada 6,68 mg peryndoprylu oraz 2,5 mg indapamidu (*Indapamidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza
118,602 mg laktozy/tabletkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe do prawie białych, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie. Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Perindopril + Indapamide Krka o mocy 8 mg + 2,5 mg wskazany jest w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których skojarzone leczenie peryndoprylem i indapamidem, w tych samych dawkach, pozwoliło uzyskać kontrolę ciśnienia tętniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedna tabletki produktu leczniczego Perindopril + Inadamide Krka o mocy 8 mg+2,5 mg raz na dobę, przyjmowana najlepiej rano, przed posiłkiem.

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)

U pacjentów w podeszłym wieku stężenie kreatyniny w osoczu należy korygować, biorąc pod uwagę wiek, masę ciała i płeć pacjenta. Pacjenci w wieku podeszłym mogą przyjmować produkt leczniczy Perindopril + Inadamide Krka o mocy 8 mg+2,5 mg pod warunkiem, że czynność nerek jest prawidłowa oraz po uwzględnieniu reakcji na leczenie.

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)

U pacjentów z ciężkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min) stosowanie jest przeciwwskazane.

Zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów z klirensem kreatyniny większym lub równym 60 ml/min.

Ocena stanu pacjenta powinna uwzględniać częste oznaczanie stężenia kreatyniny i potasu.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)

Produkt leczniczy Perindopril + Inadamide Krka jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Perindopril + Inadamide Krka o mocy 8 mg+2,5 mg nie należy stosować u dzieci i młodzieży, ponieważ nie ustalono skuteczności i tolerancji peryndoprylu stosowanego w monoterapii i w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania związane z peryndoprylem:

- nadwrażliwość na peryndopryl lub na jakikolwiek inny inhibitor ACE;
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (obrzęk Quinckego), związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE (patrz punkt 4.4);
- dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Perindopril + Inadamide Krka z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1),
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Perindopril + Indapamide Krka wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5),
- pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5);
- znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę (patrz punkt 4.4).

Przeciwwskazania związane indapamidem:

- nadwrażliwość na indapamid lub na jakikolwiek inny lek z grupy sulfonamidów;
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min);
- encefalopatia wątrobową;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- hipokaliemia.

Przeciwwskazania związane z produktem leczniczym Perindopril + Inadamide Krka:

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ciężkie i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min).

Ze względu na brak dostatecznego doświadczenia terapeutycznego, produkt leczniczy Perindopril + Inadamide Krka nie powinien być stosowany u:

- pacjentów poddawanych dializoterapii;
- pacjentów z nieleczoną, niewyrównaną niewydolnością serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Dotyczące peryndoprylu i indapamidu

Lit

Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego podawania preparatów litu wraz z peryndoprylem i indapamidem (patrz punkt 4.5).

Dotyczące peryndoprylu

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) 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

Neutropenia/agranulocytoza, małopłytkowość oraz niedokrwistość były zgłaszane u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl powinien być stosowany z najwyższą ostrożnością u pacjentów z kolagenozami, leczonych lekami immunosupresyjnymi, przyjmujących allopurinol lub prokainamid, lub z wieloma tymi czynnikami ryzyka, zwłaszcza, jeśli już wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się poważne zakażenia, w nielicznych przypadkach oporne na intensywną antybiotykoterapię. Jeżeli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe kontrolowanie liczby leukocytów, a pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkich objawów zakażenia (np. ból gardła, gorączka) (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Nadwrażliwość/ obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny, w tym peryndopryl rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Może on wystąpić w każdym okresie leczenia. W razie wystąpienia takich objawów leczenie należy natychmiast przerwać, a pacjenta należy obserwować, aż do całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęk ograniczony do twarzy i warg ustępuje zwykle samoistnie, leki przeciwhistaminowe mogą być przydatne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy w obrębie krtani może prowadzić do zgonu pacjenta. W przypadkach zajęcia języka, głośni lub krtani, może on powodować niedrożność dróg oddechowych. Należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie, które może obejmować podskórne wstrzyknięcie roztworu adrenaliny 1:1000 (od 0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) metody podtrzymujące drożność dróg oddechowych.

Obrzęk naczynioruchowy występuje częściej u pacjentów rasy czarnej przyjmujących inhibitory ACE niż u pacjentów innych ras.

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, nawet niezwiązanym z przyjmowaniem inhibitorów ACE, mogą wykazywać zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego w trakcie leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE rzadko obserwowano obrzęk naczynioruchowy jelit. U pacjentów tych występował ból brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez nich); w niektórych przypadkach nie był on poprzedzony obrzękiem twarzy a aktywność C-1 esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy jelit rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego. Jego objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit powinien być uwzględniany w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki perindoprylu. Nie rozpoczynać leczenia perindoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami obojętnej endopeptydazy (ang. neutral endopeptidase, NEP) (np. racekadotryl), inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) lub gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub gliptynami (np. linagliptyną, saksagliptyną, sitagliptyną, wildagliptyną).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE odczulanych na jad owadów błonkoskrzydłych (osy, pszczoły) opisywano pojedyncze przypadki występowania przedłużonych, groźnych dla życia reakcji rzekomoanafilaktycznych. Dlatego, u pacjentów z alergiami poddawanych odczulaniu, inhibitory ACE należy stosować ostrożnie i unikać ich podawania podczas immunoterapii jadami. Reakcjom tym można zapobiec poprzez odstawienie inhibitora ACE, na co najmniej 24 godziny przed odczulaniem u pacjentów, którzy wymagają leczenia inhibitorami ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) z siarczanem dekstranu występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

Pacjenci poddawani hemodializie

U pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon wysokoprzepływowych (np. AN 69®) i jednocześnie otrzymujących inhibitor ACE zgłaszano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego typu błon dializacyjnych lub innej klasy leków przeciwnadciśnieniowych.

Pierwotny aldosteronizm

Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu.

Leki oszczędzające potas, preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas:

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leków oszczędzających potas, preparatów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli jest to właściwe, rozpocząć terapię alternatywną (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Dotyczące indapamidu

Encefalopatia wątrobowa

W zaburzeniach czynności wątroby tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować, szczególnie w przypadku zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, encefalopatię wątrobową, która może prowadzić do śpiączki wątrobowej. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać podawanie leków moczopędnych.

Nadwrażliwość na światło

W czasie leczenia tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło w czasie leczenia, zaleca się jego przerwanie. Jeżeli ponowne podanie leku moczopędnego okaże się konieczne, zaleca się ochronę odsłoniętych powierzchni skóry przed słońcem i sztucznym promieniowaniem UVA.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Dotyczące peryndoprylu i indapamidu

Zaburzenia czynności nerek

W przypadkach ciężkich i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez wcześniejszej, jawnej choroby nerek, u których badania krwi wskazują ich niewydolność, leczenie powinno być przerwane i ewentualnie rozpoczęte ponownie, mniejszą dawką lub tylko jedną z substancji czynnych produktu.

U tych pacjentów rutynowe kontrole medyczne powinny obejmować częste oznaczenia stężenia potasu i kreatyniny - najpierw po dwóch tygodniach a następnie co dwa miesiące podczas całego okresu leczenia stałą dawką. Niewydolność nerek zgłaszano przede wszystkim u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub ze współistniejącą niewydolnością nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej.

Produktu leczniczego zwykle nie zaleca się u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub u pacjentów z jedną czynną nerką.

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

U pacjentów z niedoborem sodu istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia (w szczególności u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Z tego względu należy prowadzić systematyczną ocenę objawów klinicznych zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej, które mogą wystąpić przy towarzyszących epizodach biegunki lub wymiotów. U tych pacjentów należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu.

Znaczne niedociśnienie może wymagać zastosowania dożylnego wlewu roztworu soli fizjologicznej. Przejściowe niedociśnienie nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po wyrównaniu objętości krwi i ciśnienia tętniczego, leczenie można ponownie rozpocząć mniejszą dawką lub tylko jedną z substancji czynnych produktu.

Stężenie potasu

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z indapamidem nie zapobiega hipokaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą oraz u pacjentów z niewydolnością nerek. Tak jak w przypadku jakiegokolwiek leku przeciwnadciśnieniowego podawanego w skojarzeniu z lekiem moczopędnym, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w osoczu.

Produkt leczniczy Perindopril + Indapamide Krka zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

Dotyczące peryndoprylu

Kaszel

Podczas leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny zgłaszano występowanie suchego kaszlu. Kaszel jest uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia tego objawu należy rozważyć etiologię jatrogenną. Jeżeli przyjmowanie inhibitora konwertazy angiotensyny jest nadal wskazane, można rozważyć kontynuację leczenia.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i tolerancja peryndoprylu u dzieci i młodzieży nie została ustalona ani w monoterapii ani w leczeniu skojarzonym.

Ryzyko niedociśnienia i (lub) niewydolności nerek (w przypadkach niewydolności serca, zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej, itp.)

Obserwowano znaczne pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron zwłaszcza w przypadku znacznych zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej (dieta z ograniczeniem sodu lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów z wyjściowo niskim ciśnieniem tętniczym, ze zwężeniem tętnicy nerkowej, z zastoinową niewydolnością serca lub marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem.

Hamowanie tego układu za pomocą inhibitora konwertazy angiotensyny może zatem spowodować, zwłaszcza po pierwszej dawce oraz w trakcie pierwszych dwóch tygodni leczenia, nagły spadek ciśnienia tętniczego i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, związany z czynnościową niewydolnością nerek. Czasami, choć rzadko, może mieć ona ostry początek i występować w różnym czasie od rozpoczęcia leczenia.

W takich przypadkach leczenie należy rozpoczynać od mniejszej dawki, następnie stopniowo ją zwiększając.

Pacjenci w podeszłym wieku

Przed rozpoczęciem leczenia należy skontrolować czynność nerek i stężenie potasu. Początkową dawkę należy dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego krwi (zwłaszcza u pacjentów z niedoborem wody i elektrolitów), aby uniknąć nagłego niedociśnienia.

Miażdżyca

Ryzyko niedociśnienia dotyczy wszystkich pacjentów, lecz szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z zaburzeniami krążenia mózgowego. Leczenie należy u nich rozpoczynać od małych dawek.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Leczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego polega na rewaskularyzacji. Stosowanie inhibitorów ACE może być jednak korzystne u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym oczekujących na zabieg rewaskularyzacyjny lub, gdy taki zabieg nie jest możliwy.

Leczenie produktem leczniczym Perindopril + Indapamide Krka o mocy 8 mg+2,5 mg pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej lub z takim podejrzeniem nie jest odpowiednie ponieważ leczenie należy rozpocząć w warunkach szpitalnych, od dawki mniejszej niż jedna tabletka produktu leczniczego Perindopril + Indapamide Krka o mocy 8 mg+2,5 mg.

Niewydolność serca/ciężka niewydolność serca

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) leczenie powinno zaczynać się pod ścisłą kontrolą lekarską od mniejszej dawki początkowej. Dlatego produkt leczniczy Perindopril + Indapamide

Krka o mocy 8 mg + 2,5 mg nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową serca Nie należy przerywać leczenia β -adrenolitykiem u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym: inhibitor ACE należy dołączyć do leku β -adrenolitycznego.

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu), leczenie produktem leczniczym Perindopril + Indapamide Krka, 8 mg + 2,5 mg tabletki nie jest odpowiednie, ponieważ leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza, od małej dawki początkowej.

U pacjentów z cukrzycą leczonych wcześniej doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy dokładnie monitorować stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5).

Różnice etniczne

Tak jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, peryndopryl wykazuje wyraźnie mniejszą skuteczność przeciwnadciśnieniową u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie ze względu na większą częstość niskiej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować niedociśnienie w przypadkach znieczulenia ogólnego, zwłaszcza, gdy stosowane leki znieczulające mają działanie hipotensyjne. Z tego względu, o ile to możliwe, zaleca się przerwanie przyjmowania długo działających inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak peryndopryl, na jeden dzień przed operacją.

Zwężenie zastawki dwudzielnej lub zastawki aorty/ kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory ACE powinny być stosowane z ostrożnością u pacjentów z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Niewydolność wątroby

Rzadko, podczas stosowania inhibitorów ACE dochodzi do wystąpienia zespołu chorobowego rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej rozwijającej się w piorunującą martwicę wątroby, prowadzącą (czasami) do zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. Pacjenci przyjmujący inhibitory ACE, u których wystąpiła żółtaczka lub, u których doszło do znaczącego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych powinni natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE i uzyskać odpowiednią pomoc medyczną (patrz punkt 4.8).

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka hiperkaliemii to niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70), cukrzyca; współistnienie zdarzeń, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja serca, kwasica metaboliczna i jednocześnie stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas; lub pacjenci przyjmujący inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy krwi (np. heparyna, trimetoprym lub kotrimoskazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem) a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Hiperkaliemia może być przyczyną poważnej, a czasami śmiertelnej arytmii. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny i wyżej wymienione leki należy stosować z

zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Dotyczące indapamidu

Równowaga wodno-elektrolitowa

Stężenie sodu

Stężenie sodu należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia. Wszystkie leki moczopędne mogą zmniejszać stężenie sodu, co może mieć poważne następstwa. Obniżenie stężenia sodu początkowo może nie dawać objawów klinicznych i z tego też względu jego monitorowanie ma podstawowe znaczenie. U pacjentów w podeszłym wieku oraz z marskością wątroby badania powinny być wykonywane częściej (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Hiponatremia i hipowolemia mogą powodować odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne.

Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej: częstość występowania oraz nasilenie tego działania są niewielkie.

Stężenie potasu

Utrata potasu z hipokaliemią stanowi główne zagrożenie przy leczeniu tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi. Hipokaliemia może powodować zaburzenia dotyczące mięśni. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy, głównie w związku z ciężką hipokaliemią. Należy zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii ($<3,4$ mmol/l) u osób o zwiększonym ryzyku, takich jak pacjenci w podeszłym wieku i (lub) osoby niedożywione (niezależnie od liczby przyjmowanych leków), pacjenci z marskością wątroby z wodobrzuszem i obrzękami obwodowymi, pacjenci z chorobą wieńcową i z niewydolnością serca. U tych pacjentów hipokaliemia nasila kardiotoxycytność glikozydów naparstnicy i zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Pacjenci z wydłużonym odstępem QT, niezależnie od jego przyczyny (wrodzonej lub jatrogennej) są również zagrożeni zaburzeniami rytmu serca. Hipokaliemia, tak jak bradykardia, jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu ciężkich, potencjalnie śmiertelnych zaburzeń rytmu serca, a w szczególności częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*.

We wszystkich przypadkach konieczne jest częstsze oznaczanie stężenia potasu w osoczu. Pierwszy pomiar stężenia potasu w osoczu powinien być przeprowadzony w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia.

W razie stwierdzenia małego stężenia potasu konieczne jest jego skorygowanie. Hipokaliemia występująca w powiązaniu z małym stężeniem magnezu w surowicy może powodować oporność na leczenie, chyba że stężenie magnezu w surowicy zostanie skorygowane.

Stężenie magnezu

Wykazano, że leki moczopędne z grupy tiazydów i ich analogi, w tym indapamid, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może powodować hipomagnezmię (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Stężenie wapnia

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i prowadzić do przemijającego, łagodnego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy. Znacznie podwyższone stężenie wapnia może wskazywać na nierozpoznaną nadczynność przytarczyc. U tych pacjentów leczenie należy przerwać i ocenić czynność przytarczyc.

Stężenie glukozy we krwi

Kontrola stężenia glukozy jest istotna u pacjentów z cukrzycą zwłaszcza, gdy stężenie potasu jest małe.

Kwas moczowy

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego może się zwiększyć częstość napadów dny moczanowej.

Czynność nerek i leki moczopędne

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne, jedynie wówczas, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub nieznacznie zaburzona (stężenie kreatyniny poniżej około 25 mg/l, tzn. 220 μmol/l u osoby dorosłej).

U osób w podeszłym wieku wartość stężenia kreatyniny w osoczu należy skorygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta, zgodnie ze wzorem Cockrofta:

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

przy czym: wiek jest wyrażony w latach,
masa ciała w kg,
stężenie kreatyniny w osoczu w μmol/l.

Wzór ten ma zastosowanie u mężczyzn w podeszłym wieku, dla kobiet należy go skorygować mnożąc otrzymaną wartość przez 0,85.

Na początku leczenia hipowolemia związana z utratą wody i sodu, wywołana przez lek moczopędny powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to doprowadzić do zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Ta przemijająca, czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje niepożądanych działań u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jednak może pogorszyć uprzednio występujące zaburzenia czynności nerek.

Sportowcy

Sportowców należy ostrzec, że produkt leczniczy zawiera substancję czynną, która może dawać dodatnie wyniki w testach antydopingowych.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra zamkniętego kąta

Sulfonamid lub pochodne sulfonamidu mogą powodować reakcję idiosynkrazji powodującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, do ostrej przejściowej krótkowzroczności i ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Początkowe leczenie polega na jak najszybszym przerwaniu podawania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne leczenie innym lekiem lub leczenie chirurgiczne. Czynniki ryzyka powstawania ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dotyczące peryndoprylu i indapamidu

Niezalecane skojarzenia

- Lit: opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas równoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE. Stosowanie peryndoprylu w skojarzeniu z indapamidem wraz z litem nie jest zalecane, lecz jeśli takie skojarzenie okaże się konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Skojarzenia wymagające szczególnej ostrożności

- Baklofen: nasilenie działania hipotensyjnego. Kontrola ciśnienia tętniczego i czynności nerek oraz dostosowanie dawki leków przeciwnadciśnieniowych w razie potrzeby.
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym kwas acetylosalicylowy $\geq 3g/dobę$): przy jednoczesnym stosowaniu inhibitorów ACE oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tzn. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 oraz nieselektywnych NLPZ), może wystąpić osłabienie działania hipotensyjnego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia

czynności nerek, w tym nawet ciężkiej niewydolności nerek oraz podwyższenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wyjściowo zaburzoną czynnością nerek. Takie skojarzenie leków należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy mieć na uwadze kontrolę czynności nerek po wdrożeniu leczenia skojarzonego i okresowo w późniejszym okresie.

Skojarzenia wymagające ostrożności

- Leki przeciwdepresyjne z grupy imipraminy (trójpierścieniowe), neuroleptyki: nasilenie działania hipotensyjnego oraz zwiększenie ryzyka niedociśnienia ortostatycznego (działanie addycyjne).

Dotyczące peryndoprylu

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 z większą częstością występowania zdarzeń 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).

Leki powodujące hiperkaliemię

Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość występowania hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim. Skojarzenie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

- Aliskiren: u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowonaczyniowych.
- Pozaustrojowe metody leczenia: pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu - ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu lub zastosować lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy.
- Sakubitryl/Walsartan: Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Niezalecane skojarzenia

- Aliskiren: u innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II: w literaturze przedmiotowej opisywano, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

- Estramustyna: istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.
- Leki moczopędne oszczędzające potas (spironolakton, triamteren, w monoterapii lub w skojarzeniu), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas : inhibitory ACE łagodzą utratę potasu wywołaną lekami moczopędnymi. Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych perindoprilem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając perindopril jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amilorid. Z tego względu, leczenie skojarzone perindoprilem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeżeli jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Perindopril + Inadamide Krka z wymienionymi lekami jest wskazane z powodu hipokaliemii, należy zachować ostrożność, często kontrolować stężenie potasu w surowicy.. Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca – patrz „Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności”.
- Kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol)
Pacjenci przyjmujący jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

Skojarzenia wymagające szczególnej ostrożności

- Leki przeciwcukrzycowe (insulina, pochodne sulfonilomocznika). Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Jest to najbardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Występowanie epizodów hipoglikemii jest bardzo rzadkie (jest to prawdopodobnie związane z poprawą tolerancji glukozy skutkującej zmniejszeniem zapotrzebowania na insulinę).
- Leki moczopędne nieoszczędzające potasu: U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie pacjentów z hipowolemią lub niedoborem sodu, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE. Prawdopodobieństwo działania hipotensyjnego można zmniejszyć odstawiając lek moczopędny, zwiększając objętość płynów lub podaż soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększającymi dawkami peryndoprylu.
W nadciśnieniu tętniczym, jeśli wcześniejsze podawanie leków moczopędnych spowodowało zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, a następnie można ponownie zastosować lek moczopędny nieoszczędzający potasu, albo leczenie inhibitorem ACE należy rozpocząć od małej, stopniowo zwiększanej dawki.
U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, leczonych lekami moczopędnymi, stosowanie inhibitora ACE należy rozpocząć od bardzo małej dawki i, jeśli jest to możliwe, po zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu.
We wszystkich przypadkach, podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny).
- *Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)*: Eplerenon lub spironolakton w dawce 12,5 mg do 50 mg na dobę, z małą dawką inhibitora ACE: U pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40%, otrzymujących inhibitory ACE i diuretyki pętłowe, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zakończonych zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.
Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia lub zaburzenia czynności nerek. Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.

- *Racekadotryl*: wiadomo, że inhibitory ACE (np. peryndopryl) mogą powodować obrzęk naczynioruchowy. Ryzyko to może być większe, jeżeli stosowane są jednocześnie z racekadortylem (lek stosowany w leczeniu ostrej biegunki).
- Inhibitory mTOR (np. sirolimus, ewerolimus, temsirolimus): u pacjentów przyjmujących inhibitory mTOR może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Skojarzenia wymagające ostrożności

- Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne: Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie hipotensyjne peryndoprylu. Jednoczesne stosowanie z nitrogliceryną i innymi azotanami lub lekami rozszerzającymi naczynia, może prowadzić do dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego.
- Allopurinol, leki cytostatyczne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy (podawane ogólnoustrojowo) lub prokainamid: jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększenia ryzyka leukopenii (patrz punkt 4.4).
- Leki znieczulające: inhibitory ACE mogą nasilać działanie hipotensyjne niektórych leków znieczulających (patrz punkt 4.4).
- Leki moczopędne (tiazydowe lub diuretyki pętlowe). Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może wywołać zmniejszenie objętości krwi i powodować ryzyko wystąpienia niedociśnienia w momencie rozpoczęcia leczenia peryndoprylem.
- Złoto: u pacjentów otrzymujących parenteralnie sole złota (aurotiojabłczan sodu) jednocześnie z inhibitorami ACE, w tym peryndopryl, opisywano rzadko reakcje podobne jak po podaniu azotanów (uderzenia gorąca, nudności, wymioty i niedociśnienie).
- Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna): U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego ze względu na powodowane przez gliptyny zmniejszenie aktywności dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-IV).
- Leki działające sympatykomimetycznie: leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.
- Cyklosporyna: Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.
- Heparyna: Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Dotyczące indapamidu

Skojarzenia wymagające szczególnej ostrożności

- Leki wywołujące częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes*: ze względu na ryzyko hipokaliemii, indapamid powinien być stosowany z ostrożnością z lekami, które mogą wywoływać *torsades de pointes*, takimi jak (ale nie ograniczają się do nich): leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid); leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol); niektóre leki przeciwpyschotyczne: pochodne fenotiazyny (np. chlorpromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (np. amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), butyrofenony (np. droperydol, haloperydol), inne leki przeciwpyschotyczne (np. pimozyd); inne leki (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna *i.v.*, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna, winkamina *i.v.*, metadon, astemizol, terfenadyna). Zapobieganie hipokaliemii oraz wyrównanie stężenia potasu w razie potrzeby: monitorowanie odstępu QT.
- Leki obniżające stężenie potasu, takie jak amfoterycyna B (*i.v.*), glikokortykoidy oraz mineralokortykoidy (podawane ogólnoustrojowo), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające pobudzające motorykę jelit: zwiększone ryzyko hipokaliemii (działanie addycyjne). Monitorowanie stężenia potasu i jego korekcja w razie potrzeby; szczególna ostrożność jest wymagana podczas leczenia glikozydami naparstnicy. Należy stosować leki przeczyszczające niepobudzające motoryki jelit.

- Glikozydy naparstnicy: Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy. Należy monitorować stężenie potasu i magnezu w osoczu oraz zapis EKG i ponownie rozważyć sposób leczenia, jeżeli jest to konieczne..
- Allopurynol: jednoczesne leczenie indapamidem może zwiększyć częstość reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Skojarzenia wymagające ostrożności

- Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren): chociaż przemyślane skojarzenie tych leków może być korzystne dla niektórych pacjentów, nie eliminuje ryzyka hipokaliemii lub hiperkaliemii (zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek lub cukrzycą). Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i EKG, a jeśli jest to konieczne, należy ponownie rozważyć sposób leczenia.- Metformina: kwasica mleczanowa spowodowana przez metforminę, powstała w wyniku czynnościowej niewydolności nerek mogącej wynikać z przyjmowania leków moczopędnych, a w szczególności diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, jeśli stężenie kreatyniny w osoczu jest większe niż 15 mg/l (135 μ mol/l) u mężczyzn oraz 12 mg/l (110 μ mol/l) u kobiet.
- Środki kontrastujące zawierające jod: w przypadkach odwodnienia wywołanego lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko ciężkiej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek środków kontrastujących zawierających jod. Przed podaniem związków jodowanych należy nawodnić pacjenta.
- Wapń (sole): ryzyko zwiększonego stężenia sodu w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.
- Cyklosporyna, takrolimus: ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny bez zmiany stężenia krążącej cyklosporyny, nawet, gdy nie towarzyszy temu utrata wody i elektrolitów.
- Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (podanie ogólne): osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego (zatrzymanie soli i wody spowodowane przez kortykosteroidy).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ze względu na wpływ poszczególnych substancji czynnych produktu złożonego Perindopril + Indapamide Krka na przebieg ciąży, Perindopril + Indapamide Krka nie jest zalecany w pierwszym trymestrze ciąży. Perindopril + Indapamide Krka jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Produkt leczniczy Perindopril + Indapamide Krka nie jest zalecany w okresie karmienia piersią. W związku z tym należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy odstawić produkt leczniczy Perindopril + Indapamide Krka, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

Ciąża

Informacje dotyczące peryndoprylu

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane w trakcie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w trakcie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po narażeniu na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem sytuacji, w których leczenie inhibitorami ACE jest uznane za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i jeżeli to właściwe, należy rozpocząć leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Narażenie na inhibitor ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest znanym czynnikiem uszkadzającym płód ludzki (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz toksyczny dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego czynności nerek i budowy

czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Informacje dotyczące indapamidu

Nie ma danych lub istnieją ograniczone dane (dotyczące mniej niż 300 ciąż) odnośnie stosowania indapamidu u kobiet w ciąży. Przedłużona ekspozycja na lek tiazydowy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, jak również przepływ maciczno-łożyskowy krwi, co może powodować niedokrwienie łożyska i opóźnienie wzrostu. Ponadto zgłaszano rzadkie przypadki hipoglikemii i małopłytkowości u noworodków po narażeniu blisko terminu porodu.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ dotyczący toksycznego działania na rozród (patrz punkt 5.3).

Zapobiegawczo zaleca się unikanie stosowania indapamidu podczas ciąży.

Karminie piersią

Produkt leczniczy Perindopril + Indapamide Krka nie jest zalecany w okresie karmienia piersią.

Informacje dotyczące peryndoprylu

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania peryndoprylu w czasie karmienia piersią, nie jest on zalecany do stosowania w tym okresie. Zaleca się wybór innych sposobów leczenia o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w czasie karmienia piersią, zwłaszcza przy karmieniu noworodków i wcześniaków.

Informacje dotyczące indapamidu

Indapamid przenika do mleka kobiecego. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów, hipokaliemia i żółtaczkę jąder podstawy mózgu. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Indapamid jest związkiem blisko spokrewnionym z tiazydowymi lekami moczopędnymi, których stosowanie w czasie karmienia piersią wiąże się ze zmniejszeniem lub nawet zatrzymaniem laktacji.

Indapamid nie jest zalecany podczas karmienia piersią.

Płodność

Związane z peryndoprylem i indapamidem

Badania toksycznego działania na rozrodczość nie wykazały wpływu na płodność samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3). Nie należy spodziewać się wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dotyczące peryndoprylu, indapamidu oraz produktu leczniczego Perindopril + Indapamide Krka

Zarówno peryndopryl jak i indapamid, ani też ich skojarzenie nie mają wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak u niektórych pacjentów mogą wystąpić osobnicze reakcje związane z niskim ciśnieniem tętniczym, zwłaszcza na początku leczenia lub przy jednoczesnym stosowaniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

W takiej sytuacji zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zmniejszona.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Peryndopryl hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron i może zmniejszać utratę potasu wywołowaną przez indapamid.

U sześciu procent pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Perindopril + Indapamide Krka o mocy 8 mg+2,5 mg, występuje hipokaliemia (stężenie potasu <3,4 mmol/l).

Najczęściej zgłaszane i obserwowane działania niepożądane to:

- po podaniu peryndoprylu: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezje, zaburzenie smaku, zaburzenia widzenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcie, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i astenia.
- po podaniu indapamidu: hipokaliemia, reakcje nadwrażliwości, głównie skórne, u osób z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypek plamkowo-grudkowych.

b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w trakcie leczenia; są one klasyfikowane zgodnie z poniżej podaną częstością 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Peryndopryl	Indapamid
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*	-
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	-	Bardzo rzadko
	Pancytopenia	Bardzo rzadko	-
	Leukopenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Neutropenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	W szczególnych warunkach (u pacjentów po przeszczepieniu nerki, pacjentów poddawanych hemodializie) opisywano występowanie niedokrwistości związanej ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (patrz punkt 4.4).	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (reakcje, głównie skórne, u pacjentów z predyspozycją do reakcji alergicznych i	-	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	Rzadko	-
Zaburzenia metabolizmu	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często*	-
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	-
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	Niezbyt często

i odżywiania	Hiponatremia z hipowolemią (odpowiedzialna za odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne)	Nieznana	Nieznana
	Hiperkalcemia	Rzadko	Rzadko
	Hipokaliemia (patrz punkt 4.4)	-	Często
	Hipochloremia	-	Rzadko
	Hipomagnezemia	-	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju	Niezbyt często	-
	Zaburzenie snu	Niezbyt często	-
	Depresja	Niezbyt często	-
	Splątanie	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	-
	Ból głowy	Często	Rzadko
	Parestezje	Często	Rzadko
	Zaburzenie smaku	Często	-
	Senność	Niezbyt często*	-
	Omdlenie	Niezbyt często*	Nieznana
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia oka	Możliwe wystąpienie encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4)	-	Nieznana
	Zaburzenie widzenia	Często	Nieznana
	Krótkowzroczność (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana
	Zamazane widzenie	-	Nieznana
	Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania	-	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Nadmierne nagromadzenie płynu między	-	Nieznana
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często	Rzadko
Zaburzenia serca	Szum uszny	Często	-
	Kołatanie serca	Niezbyt często*	-
	Tachykardia	Niezbyt często*	-
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia	Częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie zakończony zgonem), patrz punkty	-	Nieznana
	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem), patrz punkt 4.4	Często	Bardzo rzadko

naczyniowe	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	-
	Nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi	Rzadko	-
	Objaw Raynauda	Nieznana	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel (patrz punkt 4.4)	Często	-
	Duszność	Często	-
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	-
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	-
	Jadłowstręt	Często	Często
	Zaparcie	Często	Rzadko
	Biegunka	Często	-
	Niestrawność	Często	-
	Ból w nadbrzuszu	Często	Często
	Nudności	Często	Rzadko
	Wymioty	Często	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Często	Często
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Nieznana
	Zaburzenia czynności wątroby	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często	-
	Wysypka	Często	-
	Wysypka plamkowo- grudkowa	-	Często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Plamica	-	Niezbyt często
	Nadmierne pocenie	Niezbyt często	-
	Reakcja nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*	Nieznana
	Pemfigoid	Niezbyt często*	-
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko*	-
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	-
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	-	Bardzo rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często	Nieznana
	Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego	-	Nieznana
	Ból stawów	Niezbyt często*	-
	Ból mięśni	Niezbyt często*	-
	Osłabienie mięśni	-	Nieznana
	Rabdomioliza	-	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	Niezbyt często	-
	Bezmocz lub skąpomocz	Rzadko	-
	Ostra niewydolność nerek	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu	Impotencja	Niezbyt często	Niezbyt często

rozdroczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*	-
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*	-
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*	-
	Gorączka	Niezbyt często*	-
	Zmęczenie	-	Rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*	-
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*	-
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko	-
	Zwiększenie aktywności enzymów	Rzadko	Nieznana
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	-	Nieznana
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we	-	Nieznana
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	-	Nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	Niezbyt często*	-

* Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas II i III fazy badań porównujących stosowanie indapamidu w dawce 1,5 mg i 2,5 mg, analiza stężenia potasu w osoczu wykazała wpływ indapamidu zależny od dawki:

- indapamid w dawce 1,5 mg: stężenie potasu w osoczu < 3,4 mmol/l obserwowano u 10% pacjentów i < 3,2 mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.
- indapamid w dawce 2,5 mg: stężenie potasu w osoczu < 3,4 mmol/l) obserwowano u 25% pacjentów i < 3,2 mmol/l u 10% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,41 mmol/l.

W przypadku stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny obserwowano suchy kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia tego objawu należy rozważyć etiologię jatrogenną.

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.

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Najbardziej prawdopodobnym działaniem niepożądanym w przypadku przedawkowania jest niedociśnienie, niekiedy przebiegające z nudnościami, wymiotami, skurczami, zawrotami głowy, sennością, splątaniem psychicznym, skąpomoczem, który może ulec progresji do bezmoczności (wskutek hipowolemii). Mogą pojawić się zaburzenia wodno-elektrolitowe (małe stężenie sodu i potasu).

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Pierwsze środki, jakie należy przedsięwziąć, to szybka eliminacja przyjętego leku poprzez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, a następnie przywrócenie równowagi wodno-elektrolitowej w specjalistycznym ośrodku medycznym aż do wyrównania zaburzeń.

W razie wystąpienia nasilonego niedociśnienia pacjent powinien być ułożony w pozycji leżącej z głową poniżej poziomu ciała. W razie konieczności można podać sól fizjologiczną we wlewie dożylnym lub zastosować inną dowolną metodę wypełniania łóżyska naczyniowego.

Peryndoprylat, czynna postać peryndoprylu, może być usunięty za pomocą dializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki;

Kod ATC: C09BA04.

Produkt leczniczy Perindopril + Indapamide Krka jest lekiem złożonym zawierającym sól tert-butyloaminową peryndoprylu (inhibitor konwertazy angiotensyny), oraz indapamid (chlorosulfamoidowy lek moczopędny). Jego właściwości farmakologiczne wynikają z właściwości każdej z substancji czynnych z osobna oraz z działania synergistycznego typu addytywnego połączenia tych składników.

Mechanizm działania

Dotyczące produktu leczniczego Perindopril + Indapamide Krka

Produkt leczniczy Perindopril + Indapamide Krka charakteryzuje addytywny synergizm działania przeciwnadciśnieniowego obu jego składników.

Dotyczące peryndoprylu

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertazy angiotensyny (inhibitor ACE), która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II, odpowiedzialną za zwężanie naczyń; ponadto, enzym ten pobudza wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy oraz stymuluje rozpad bradykininy, substancji o działaniu naczyniorozszerzającym, do nieaktywnych heptapeptydów.

Działanie to prowadzi do:

- zmniejszenia wydzielania aldosteronu,
- wzrostu aktywności reninowej osocza, ponieważ ustaje ujemne sprzężenie zwrotne wywoływane przez aldosteron,
- zmniejszenia całkowitego oporu obwodowego przy przewlekłym leczeniu, przy czym działanie to jest najbardziej nasilone w łożysku naczyniowym mięśni i nerek i nie towarzyszy mu zatrzymanie sodu i wody ani odruchowa tachykardia.

Działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu ma miejsce również u pacjentów z niskim lub prawidłowym stężeniem reniny.

Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego aktywnego metabolitu, peryndoprylatu. Pozostałe metabolity są nieaktywne.

Peryndopryl zmniejsza obciążenie serca przez:

- rozszerzanie naczyń żylnych prawdopodobnie wywołane zmianami metabolizmu prostaglandyn: zmniejszenie obciążenia wstępnego serca,
- zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego: zmniejszenie następczego obciążenia serca.

Badania u pacjentów z niewydolnością krążenia wykazały, że peryndopryl:

- obniża ciśnienie napełniania lewej i prawej komory serca,
- zmniejsza całkowity obwodowy opór naczyniowy,
- zwiększa pojemność minutową serca i poprawia wskaźnik sercowy (ang. *cardiac index*),
- zwiększa regionalny przepływ krwi mięśniach.

Poprawie uległy również wyniki testu wysiłkowego.

Dotyczące indapamidu

Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierającą pierścień indolowy. Farmakologicznie związany jest z grupą tiazydowych leków moczopędnych. Indapamid hamuje resorpcję zwrotną sodu w kanalikach drugorzędowych kory nerek. Nasila wydalanie sodu i chlorków z moczem oraz, w mniejszym stopniu, wydalanie potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób produkcję moczu i wywierając działanie przeciwnadciśnieniowe.

Działanie farmakodynamiczne

Dotyczące produktu leczniczego Perindopril + Indapamide Krka

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od ich wieku, produkt leczniczy Perindopril + Indapamide Krka wywiera zależne od dawki działanie zmniejszające skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny. Obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskuje się w czasie krótszym niż jeden miesiąc, nie obserwując zjawiska tachyfilaksji; odstawienie leczenia nie powoduje efektu z odbicia. W trakcie badań klinicznych jednoczesne podawanie peryndoprylu i indapamidu wywierało działanie przeciwnadciśnieniowe o synergistycznym charakterze w stosunku do działania poszczególnych składników osobno.

Wieloośrodkowe, randomizowane, aktywnie kontrolowane badanie PICXEL z podwójnie ślepą próbą obejmowało ocenę echokardiograficzną wpływu skojarzenia peryndoprylu z indapamidem na przerost lewej komory (LVH, ang. left ventricular hypertrophy,) w porównaniu z monoterapią enalaprylem. W badaniu PICXEL pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i LVH (zdefiniowanym jako wartość wskaźnika masy lewej komory (ang. left ventricular mass index, LVMI) $>120 \text{ g/m}^2$ u mężczyzn oraz $>100 \text{ g/m}^2$ u kobiet) byli losowo przydzielani do grupy przyjmującej peryndopryl 2 mg z indapamidem 0,625 mg lub do grupy przyjmującej enalapryl 10 mg raz na dobę przez okres jednego roku. Dawkę dobierano w zależności od kontroli ciśnienia tętniczego aż do 8 mg peryndoprylu i 2,5 mg indapamidu oraz 40 mg enalaprylu raz na dobę. Jedynie 34% pacjentów leczonych było do końca badania przy pomocy 2 mg peryndoprylu i 0,625 mg indapamidu (w porównaniu z 20% dla enalaprylu 10 mg).

Po zakończeniu leczenia LVMI obniżył się znacząco bardziej w grupie peryndoprylu z indapamidem ($-10,1 \text{ g/m}^2$) niż w grupie enalaprylu ($-1,1 \text{ g/m}^2$) w całej populacji poddanej randomizacji. Różnica pomiędzy grupami pod względem zmiany LVMI wynosiła $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$). Większy wpływ na LVMI obserwowano przy stosowaniu większych dawek peryndoprylu/indapamidu niż te zarejestrowane w tym produkcie leczniczym.

Peryndopryl 8 mg z indapamidem 2,5 mg na dobę wywierał silniejszy wpływ na LVMI.

W zrandomizowanej populacji, szacowane średnie różnice w wartościach ciśnienia tętniczego pomiędzy grupami, wynosiły: $-5,8 \text{ mmHg}$ (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 rozkurczowego, na korzyść grupy peryndoprylu z indapamidem.

Dotyczące peryndoprylu

Peryndopryl działa we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego (łagodnym, umiarkowanym i ciężkim); a obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego występuje zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje między 4 i 6 godziną od przyjęcia pojedynczej dawki leku i utrzymuje się przez 24 godziny. Po 24 godzinach znaczna część (ok. 80%) konwertazy angiotensyny jest nadal zablokowana

U pacjentów odpowiadających na leczenie, normalizacja wartości ciśnienia tętniczego następuje w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez zjawiska tachyfilaksji.

Zaprzestanie leczenia nie wywiera efektu odbicia.

Peryndopryl działa rozszerzająco na naczynia krwionośne i przywraca elastyczność głównych pni tętniczych, koryguje zaburzenia histomorfometryczne w tętnicach oporowych i redukuje przerost lewej komory serca.

W razie potrzeby, dodanie tiazydowego leku moczopędnego zapewnia synergistyczne działanie addycyjne.

Skojarzenie inhibitora konwertazy angiotensyny z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza ryzyko hipokaliemii w porównaniu z monoterapią lekiem moczopędnym.

Dane badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTM ran Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub 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.

Dotyczące indapamidu

Indapamid w monoterapii wywiera działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymujące się przez 24 godziny. Działanie to pojawia się po dawkach, przy których działanie moczopędne jest nieznaczne. Działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu jest proporcjonalne do poprawy podatności naczyń tętniczych oraz do zmniejszenia całkowitego i naczyniowego oporu obwodowego. Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Przy zwiększaniu dawki tiazydowego lub tiazydopodobnego leku moczopędnego działanie przeciwnadciśnieniowe osiąga *plateau*, natomiast działania niepożądane nasilają się. Jeśli leczenie nie jest skuteczne, nie należy zwiększać dawki.

Ponadto dowiedziono, że w krótkiej, średniej i długotrwałej obserwacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, indapamid:

- nie wywiera wpływu na metabolizm lipidów: triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu HDL,
- nie wywiera wpływu na metabolizm węglowodanów, nawet u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące stosowania produktu Perindopril + Indapamide Krka u dzieci nie są dostępne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dotyczące produktu leczniczego Perindopril + Indapamide Krka

Skojarzone stosowanie peryndoprylu i indapamidu nie zmienia ich właściwości farmakokinetycznych w porównaniu do sytuacji, gdy substancje te podawane są osobno.

Dotyczące peryndoprylu

Wchłanianie i biodostępność

Po podaniu doustnym wchłanianie peryndoprylu jest szybkie i maksymalne stężenie jest osiągane po upływie 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę. Spożycie pokarmu zmniejsza przekształcanie w peryndoprylat, a w związku z tym biodostępność; peryndopryl z tert-butyloaminą należy przyjmować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Peryndopryl jest prolekiem. Dwadzieścia siedem procent podanej dawki peryndoprylu dostaje się do krążenia w postaci czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Peryndopryl ulega przekształceniu nie tylko do czynnego metabolitu, peryndoprylatu, lecz także do pięciu innych, nieaktywnych metabolitów. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest uzyskiwane w ciągu 3 do 4 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

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

Eliminacja

Peryndoprylat ulega eliminacji z moczem i końcowy okres półtrwania wolnej frakcji wynosi około 17 godzin, co prowadzi do stanu stacjonarnego w ciągu 4 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Eliminacja peryndoprylatu jest zmniejszona u osób w podeszłym wieku, jak również u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek. W zaburzeniach czynności nerek zaleca się ustalenie dawki w oparciu o stopień zaburzeń filtracji (klirens kreatyniny).

Dializoterapia

Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 ml/min.

Marskość wątroby

Kinetyka peryndoprylu jest zmieniona u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej ulega zmniejszeniu o połowę. Jednakże, ilość powstającego peryndoprylatu nie zmienia się, dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dotyczące indapamidu

Wchłanianie

Indapamid jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w przybliżeniu po 1 godzinie od podania doustnego produktu.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi 79%.

Eliminacja

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.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Właściwości farmakokinetyczne nie zmieniają się u pacjentów z niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt leczniczy Perindopril + Inadamide Krka wykazuje nieznacznie zwiększoną toksyczność w porównaniu do poszczególnych substancji czynnych leku. Objawy nerkowe u szczurów prawdopodobnie nie ulegają nasileniu. Jednakże, produkt złożony wywołuje toksyczne działania na przewód pokarmowy u psów, a toksyczny wpływ na matkę wydaje się być zwiększony u szczurów (w porównaniu z peryndoprylem).

Powyższe działania niepożądane odnotowano jednak podczas stosowania dawek pozwalających zachować duży margines bezpieczeństwa, w stosunku do dawek terapeutycznych.

Badania przedkliniczne wykonywane oddzielnie dla peryndoprylu i indapamidu nie potwierdziły działania genotoksycznego, karcynogenego. Badania toksycznego wpływu na rozród nie wykazały działania toksycznego względem zarodków ani działania teratogenego, również nie stwierdzono zaburzeń płodności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia chlorek sześciowodny
Laktoza jednowodna
Krospowidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu wodorowęglan
Krzemionka koloidalna uwodniona
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21213

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu : 24.05.2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.04.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.01.2022