

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Panoprist, 2 mg + 0,625 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 2,00 mg erbuminy peryndoprylu (*Perindoprilum erbuminum*), co odpowiada 1,669 mg peryndoprylu i 0,625 mg indapamidu (*Indapamidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką zawiera 42,4 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Biała, podłużna, obustronnie wypukła tabletką z linią podziału i wyciśniętym symbolem „PI” na jednej stronie (linia oddziela litery P i I).

Linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamania tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Samoistne nadciśnienie tętnicze.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zazwyczaj należy przyjmować jedną tabletkę produktu leczniczego Panoprist na dobę, najlepiej rano, przed posiłkiem. Jeśli po miesiącu leczenia nie uzyska się kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę należy podwoić.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)

Leczenie należy rozpocząć od standardowej dawki wynoszącej jedną tabletkę produktu leczniczego Panoprist na dobę.

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) leczenie produktem leczniczym Panoprist jest przeciwwskazane.

Dla pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) maksymalną dawką powinna być jedna tabletką produktu leczniczego Panoprist na dobę. U pacjentów z klirensiem kreatyniny większym lub równym 60 ml/min zmiana dawki nie jest konieczna. Standardowa kontrola leczenia obejmuje zazwyczaj częste pomiary stężenia kreatyniny i potasu.

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

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczenie produktem leczniczym Panoprist jest przeciwwskazane.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zmiana dawki nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności erbuminy peryndoprylu z indapamidem u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych. Produktu leczniczego Panoprist nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Sposób stosowania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z peryndoprylem:

- Nadwrażliwość na peryndopryl lub inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE).
- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinkego) w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE (patrz punkt 4.4).
- Obrzęk naczynioruchowy dziedziczny i (lub) idiopatyczny.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Panoprist z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Panoprist wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkty 4.4 i 4.5).
- Pozaustrojowe metody leczenia prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki (patrz punkt 4.4).

Związane z indapamidem:

- Nadwrażliwość na indapamid lub jakiegokolwiek inne sulfonamidy
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min)
- Encefalopatia wątrobowa
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Hipokaliemia
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

Ogólną zasadą jest niestosowanie tego produktu leczniczego w skojarzeniu z innymi niż przeciwartmyczne lekami, które powodują zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5).

Związane z produktem leczniczym Panoprist:

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ze względu na brak dostatecznego doświadczenia leczniczego produktu leczniczego Panoprist nie należy stosować:

- u pacjentów poddawanych dializie,
- u pacjentów z nieleczoną, niewyrównaną niewydolnością serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

Poza hipokaliemią nie wykazano znaczącego zmniejszenia ilości polekowych działań niepożądanych wywołanych przez leczniczy produkt złożony Panoprist (zawierający małe dawki substancji czynnych) w porównaniu z działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem najmniejszych dozwolonych dawek peryndoprylu i indapamidu (patrz punkt 4.8). Nie można wykluczyć częstszych reakcji nadwrażliwości u pacjentów otrzymujących jednocześnie dwa nowe dla nich leki przeciwnadciśnieniowe. W celu zminimalizowania ryzyka pacjenta należy uważnie monitorować.

Lit

Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu z produktem złożonym, zawierającym peryndopryl z indapamidem (patrz punkt 4.5).

Związane z peryndoprylem

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi*), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers, ARB*) 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.

Produkty lecznicze oszczędzające potas, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas

Na ogół nie zaleca się stosowania peryndoprylu w skojarzeniu z produktami leczniczymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

Neutropenia i (lub) agranulocytoza, małopłytkowość i (lub) niedokrwistość

U pacjentów otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) opisywano występowanie neutropenii i (lub) agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. Neutropenia występuje rzadko u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych współistniejących schorzeń. Peryndopryl należy stosować nadzwyczaj ostrożnie u osób z kolagenozami, pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, allopurynol lub prokainamid, a także w przypadku współwystępowania tych czynników, szczególnie przy istniejących wcześniej zaburzeniach czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwijały się ciężkie zakażenia, które w nielicznych przypadkach nie reagowały na intensywną antybiotykoterapię. W przypadku stosowania peryndoprylu u pacjentów z tej grupy zaleca się okresowe kontrolowanie liczby krwinek białych, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania jakichkolwiek objawów zakażenia. (np. bólu gardła, gorączki), patrz punkty 4.5 i 4.8.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjenta z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Czynnikiem sprzyjającym może być stosowanie leków moczopędnych. Zaburzenie czynności nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Reakcje nadwrażliwości i (lub) obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny, w tym peryndopryl, rzadko obserwowano występowanie obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub)

krtani (patrz punkt 4.8). Obrzęk taki może wystąpić w każdym okresie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać leczenie peryndoprylem, a pacjenta poddać obserwacji, aby upewnić się, że objawy całkowicie ustąpiły przed wypisaniem pacjenta do domu.

Obrzęk obejmujący tylko twarz i wargi ustępuje zazwyczaj bez leczenia, chociaż w celu złagodzenia objawów można zastosować leki przeciwhistaminowe.

Obrzęk naczynioruchowy przebiegający z obrzękiem krtani może zakończyć się zgonem. Zajęcie języka, głosni lub krtani może prowadzić do niedrożności dróg oddechowych. W takim przypadku należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie, np. podać podskórnie od 0,3 ml do 0,5 ml roztworu adrenaliny rozcieńczonego w stosunku 1:1000 i (lub) zapewnić drożność dróg oddechowych.

Inhibitory ACE częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym niezwiązanym z leczeniem inhibitorem ACE w wywiadzie ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorem ACE jest większe (patrz punkt 4.3).

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 produktu leczniczego Panoprist. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Panoprist wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów kinazy mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) oraz wildagliptyny 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) oraz wildagliptyną.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko opisywano obrzęk naczynioruchowy jelit. Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach objawów tych nie poprzedzał obrzęk naczynioruchowy twarzy, a aktywność C-1 esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano na podstawie obrazowania tomograficznego jamy brzusznej lub ultrasonografii, bądź w trakcie zabiegu chirurgicznego, a objawy obrzęku ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej bólu brzucha u pacjentów otrzymujących inhibitor ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego jadem owadów błonkoskrzydłych (pszczoły, osy) występowały pojedyncze przypadki zagrażających życiu, przedłużających się reakcji rzekomoanafilaktycznych. Inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u odczulanych pacjentów z alergią i unikać ich stosowania u pacjentów poddawanych immunoterapii jadem owadów. Jednak u pacjentów, którzy wymagają zarówno stosowania inhibitora ACE, jak i leczenia odczulającego, reakcji tych można uniknąć przez czasowe odstawienie inhibitora ACE na co najmniej 24 godziny przed odczulaniem.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE i poddawanych aferezie lipoprotein o małej gęstości (LDL) z użyciem siarczanu dekstranu, niekiedy występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom tym można zapobiec przez wstrzymanie na pewien czas leczenia inhibitorem ACE przed każdą aferezą.

Pacjenci hemodializowani

U pacjentów poddawanych dializie przy użyciu błon wysokoprzepływowych (np. AN 69®) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych innej

klasy.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać stosowania inhibitorów ACE w okresie ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie inhibitorem ACE należy niezwłocznie przerwać i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Związane z indapamidem

Encefalopatia wątrobowa

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne pokrewne mogą wywołać encefalopatię wątrobową. W razie wystąpienia encefalopatii wątrobowej stosowanie leków moczopędnych trzeba natychmiast przerwać.

Nadwrażliwość na światło

Podczas stosowania tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli reakcja taka wystąpi podczas leczenia, zaleca się odstawienie leku moczopędnego. Gdyby ponowne podanie leku moczopędnego okazało się konieczne, zaleca się ochronę miejsc eksponowanych na światło słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

Szczególne środki ostrożności

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniego jawnego uszkodzenia nerek, u których badania krwi wykazują zaburzenia czynności nerek, leczenie należy przerwać.

Leczenie można wznowić, stosując albo mniejszą dawkę produktu złożonego, albo tylko jedną z jego substancji czynnych.

U tych pacjentów standardowa kontrola powinna obejmować częste pomiary stężenia potasu i kreatyniny po dwóch tygodniach leczenia, a następnie co dwa miesiące podczas całego leczenia.

Niewydolność nerek opisywano głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub z istniejącą niewydolnością nerek, w tym u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej.

Stosowania produktu leczniczego zazwyczaj nie zaleca się w przypadku obustronnego zwężenia tętnic nerkowych lub zwężenia tętnicy jedynej czynnej nerki.

Niedociśnienie tętnicze oraz niedobory wodno-elektrolitowe

Istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego w przypadku istniejącego niedoboru sodu (zwłaszcza u osób ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Z tego względu należy regularnie badać kliniczne objawy niedoborów wodno-elektrolitowych, które mogą być spowodowane biegunką lub wymiotami. U takich pacjentów należy systematycznie oznaczać stężenia elektrolitów w osoczu.

W razie znacznego niedociśnienia tętniczego konieczne może być podanie izotonicznego roztworu chlorku sodu w infuzji dożylniej.

Przemijające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do dalszego leczenia. Po ustabilizowaniu się objętości wewnątrznaczyniowej i ciśnienia tętniczego, leczenie można ponownie rozpocząć od mniejszej dawki lub podania tylko jednej z substancji czynnych.

Stężenie potasu

Skojarzone stosowanie peryndoprylu i indapamidu nie zapobiega wystąpieniu hipokaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek. Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych stosowanych w skojarzeniu z lekiem moczopędnym, należy systematycznie kontrolować stężenie potasu w osoczu.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Panoprist zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Związane z peryndoprylem

Kaszel

W związku ze stosowaniem inhibitorów angiotensyny opisywano występowanie kaszlu. Typowo jest to kaszel uporczywy i ustępujący po zaprzestaniu leczenia. W razie wystąpienia kaszlu należy wziąć pod uwagę etiologię jatrogenną. Jeśli leczenie inhibitorem ACE jest nadal wskazane, można rozważyć jego dalsze stosowanie.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie ustalono skuteczności i tolerancji peryndoprylu w monoterapii lub w produkcie złożonym z peryndoprylu i indapamidu.

Ryzyko niedociśnienia tętniczego i (lub) niewydolności nerek (w przypadkach niewydolności serca, niedoborów wody i elektrolitów itd.)

Obserwowano znaczące pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron, zwłaszcza w przypadku znacznej utraty wody i elektrolitów (ściśła dieta ubogosodowa lub długotrwałe stosowanie leków moczopędnych), u pacjentów z początkowo niskim ciśnieniem tętniczym krwi, u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, zastoinową niewydolnością serca lub marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem.

Hamowanie tego układu przez inhibitor konwertazy angiotensyny może spowodować, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki i w czasie pierwszych 2 tygodni leczenia, nagłe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, wskazujące na zaburzenia czynności nerek. Niekiedy, (choć rzadko) działanie to może wystąpić nagle, w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach leczenie trzeba rozpoczynać od małych dawek i stopniowo je zwiększać.

Pacjenci w podeszłym wieku

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i stężenie potasu. Następnie, w celu uniknięcia nagłego niedociśnienia tętniczego, dawkę początkową należy dostosować w zależności od reakcji ciśnienia na lek, zwłaszcza w przypadku niedoborów wody i elektrolitów.

Miażdżyca

U wszystkich pacjentów istnieje ryzyko niedociśnienia tętniczego, ale szczególnej uwagi wymagają pacjenci z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego. Leczenie tych pacjentów należy rozpoczynać od małej dawki.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe leczy się przez rewaskularyzację. Mimo to stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może być korzystne u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, oczekującym na zabieg korekcyjny lub w przypadku, gdy zabieg taki nie jest możliwy.

Jeśli produkt leczniczy Panoprist przepisany zostanie pacjentom z rozpoznanym lub podejrzanym zwężeniem tętnicy nerkowej, leczenie należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych, od małej dawki i kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu, gdyż u niektórych pacjentów może rozwinąć się czynnościowa niewydolność nerek, ustępująca po zaprzestaniu leczenia.

Niewydolność serca i (lub) ciężka niewydolność serca

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) leczenie należy rozpoczynać pod kontrolą

lekarską od zmniejszonej dawki początkowej. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwinną serca nie wolno przerywać stosowania leku beta-adrenolitycznego, ale należy dodać do niego inhibitor ACE.

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą insulinozależną (skłonność do zwiększonego stężenia potasu) leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza z zastosowaniem zmniejszonej dawki początkowej.

U pacjentów z cukrzycą otrzymujących uprzednio doustne przeciwcukrzycowe produkty lecznicze lub insulinę należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi w pierwszym miesiącu stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Różnice etniczne

Podobnie jak inne inhibitory konwertazy angiotensyny, peryndopryl jest mniej skuteczny w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu z osobami należącymi do innych ras. Może to wynikać z większego rozpowszechnienia nadciśnienia niskoreninowego w populacji chorych rasy czarnej z nadciśnieniem.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować niedociśnienie tętnicze w przypadku znieczulenia, zwłaszcza gdy środek znieczulający ma właściwości hipotensyjne. Dlatego zaleca się, jeśli to możliwe, przerwanie leczenia długo działającymi inhibitorami konwertazy angiotensyny, takimi jak peryndopryl, na dzień przed planowanym zabiegiem.

Zwężenie zastawki aortalnej lub dwudzielnej/ kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Niewydolność wątroby

Stosowanie inhibitorów ACE rzadko wiązało się z występowaniem zespołu chorobowego, który rozpoczynał się od żółtaczki cholestatycznej prowadzącej do rozwoju piorunującej martwicy wątroby, a niekiedy zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest znany. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których wystąpi żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy odstawić inhibitor ACE i wdrożyć odpowiednią kontrolę lekarską (patrz punkt 4.8).

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pogorszeniem czynności nerek, w wieku powyżej 70 lat, z cukrzycą, współwystępującymi czynnikami, zwłaszcza odwodnieniem, ostrą dekompenzacją serca, kwasicą metaboliczną i u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid) lub inne produkty lecznicze powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparynę, trimetoprym lub kotrimoksazol [znany także jako trimetoprym z sulfametoksazolem], inne inhibitory ACE, kwas acetylosalicylowy w dawce >3 g/dobę, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporynę lub takrolimus, a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny) może wystąpić hiperkaliemia. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub suplementów soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może być przyczyną ciężkich, czasami zakończonych zgonem zaburzeń rytmu serca. Jeśli jednocześnie stosowanie wyżej wymienionych preparatów uważa się za właściwe, należy zachować ostrożność oraz często monitorować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Związane z indapamidem

Równowaga wodno-elektrolitowa

Stężenie sodu

Stężenie sodu w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie kontrolować je w regularnych odstępach czasu. Zmniejszenie stężenia sodu może być początkowo bezobjawowe, dlatego zasadnicze znaczenie ma jego regularne kontrolowanie. Oznaczenia stężenia sodu powinny być częstsze u osób w podeszłym wieku i pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9). Leczenie każdym lekiem moczopędnym może powodować hiponatremię, czasem z bardzo poważnymi następstwami. Hiponatremia z hipowolemią mogą być przyczyną odwodnienia i niedociśnienia ortostatycznego. Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej; częstość oraz nasilenie tego działania są nieznaczące.

Stężenie potasu

Utrata potasu z hipokaliemią stanowi główne zagrożenie związane ze stosowaniem tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych. Należy zapobiegać zmniejszeniu stężenia potasu (<3,4 mmol/l) u pacjentów z niektórymi grupami wysokiego ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku i (lub) niedożywione (bez względu na to, czy otrzymują wiele produktów leczniczych, czy nie), pacjenci z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, z chorobą niedokrwienną serca i z niewydolnością serca. W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczność glikozydów naporstnicy oraz ryzyko zaburzeń rytmu serca.

W grupie ryzyka znajdują się również pacjenci z wydłużonym odstępem QT, bez względu na pochodzenie jatrogenne czy wrodzone. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może sprzyjać wystąpieniu ciężkich zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*, które mogą zakończyć się zgonem.

We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częste oznaczanie stężenia potasu w osoczu. Pierwszy pomiar musi być wykonany w pierwszym tygodniu leczenia. W razie stwierdzenia zmniejszonego stężenia potasu należy wyrównać jego niedobór. 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 hipomagnezemię (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Stężenie wapnia

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia w moczu i powodować nieznaczące i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczne zwiększenie stężenia wapnia może być związane z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc. W takich przypadkach leczenie należy przerwać i przeprowadzić badania oceniające czynność przytarczyc.

Stężenie glukozy we krwi

Kontrolowanie stężenia glukozy we krwi jest istotne u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza gdy małe jest stężenie potasu.

Kwas moczowy

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

Czynność nerek i leki moczopędne

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

U osób w podeszłym wieku stężenie kreatyniny należy skorygować, uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta, według wzoru Cockrofta:

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

gdzie wiek wyrażony jest w latach, masa ciała w kg, a stężenie kreatyniny w osoczu w $\mu\text{mol/l}$. Wzór ten ma zastosowanie u mężczyzn w podeszłym wieku, a dla kobiet należy wprowadzić współczynnik korygujący, mnożąc otrzymaną wartość przez 0,85.

Hipowolemia na skutek utraty wody i sodu, występująca na początku leczenia lekiem moczopędnym, powoduje zmniejszenia przesączania kłębuszkowego. Może ona powodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie ma żadnych konsekwencji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, natomiast może pogorszyć istniejącą już niewydolność nerek.

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

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka i zazwyczaj pojawiają się w ciągu kilku godzin do tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. W pierwszym etapie leczenia należy najszybciej jak to możliwe zaprzestać stosowania produktu leczniczego. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje zaburzone, należy rozważyć niezwłoczną pomoc medyczną lub leczenie chirurgiczne. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą należeć występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicylinę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

Skojarzone leczenie niezalecane

Lit

Podczas stosowania litu w skojarzeniu z inhibitorami ACE opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego działania toksycznego. Nie zaleca się stosowania produktu złożonego zawierającego peryndopryl i indapamid jednocześnie z litem. Jeśli jednak takie połączenie jest konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Skojarzone leczenie wymagające szczególnej ostrożności

Baklofen

Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze i w razie konieczności dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) (w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach >3 g/dobę)

Podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 i niewybiórczych NLPZ) może osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe jednocześnie stosowanych inhibitorów ACE. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Połączenie takie należy stosować ostrożnie, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci muszą być dobrze nawodnieni. Należy zwrócić uwagę na kontrolowanie czynności nerek na początku leczenia skojarzonego i okresowo w trakcie jego trwania.

Skojarzone leczenie wymagające ostrożności

- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (pochodne imipraminy), neuroleptyki

Nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego i zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego (działanie addycyjne).

Związane z peryndoprylem:

- **Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) przez inhibitory ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskiren**

Istnieją dowody z badania klinicznego, iż podwójne blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi*), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers, ARB*) lub aliskirenu jest związane z większą częstością działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku działającego na układ RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

- **Produkty lecznicze powodujące hiperkaliemię**

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

Skojarzone leczenie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

- **Aliskiren**

U pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

- **Pozaustrojowe metody leczenia**

Pozaustrojowe metody leczenia prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z zastosowaniem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) i afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczuanu dekstranu, ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie innego rodzaju błon do dializy lub zastosowanie leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy terapeutycznej.

- **Produkty lecznicze zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego**

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Skojarzone leczenie niezalecane

- **Aliskiren**

U innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.4).

- **Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II**

Istnieją doniesienia literaturowe, 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 częstszym występowaniem niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek) w porównaniu z monoterapią lekiem działającym na układ RAA. Stosowanie podwójnej blokady (np. przez skojarzenie inhibitora ACE z agonistą receptora angiotensyny II) należy ograniczyć do indywidualnie określonych przypadków, ściśle kontrolując czynność nerek, stężenie potasu i ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4).

- **Estramustyna**

Istnieje ryzyko zwiększonej częstości działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

- **Leki moczopędne oszczędzające potas (spironolakton, triamteren stosowane w monoterapii lub**

w skojarzeniu), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Inhibitory ACE zmniejszają utratę potasu spowodowaną działaniem leków moczopędnych. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas, mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy (potencjalnie zagrażającego życiu). Należy również zachować ostrożność podając peryndopryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i kotrimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego względu leczenie skojarzone peryndoprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeśli leczenie skojarzone jest wskazane ze względu na udokumentowaną hipokaliemię, leki należy stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy oraz zapis EKG (patrz punkt 4.4).

Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca, patrz „Skojarzone leczenie wymagające szczególnej ostrożności”.

Skojarzone leczenie wymagające szczególnej ostrożności

- Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki o działaniu hipoglikemizującym)

Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i przeciwcukrzycowych produktów leczniczych (insulin, doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Zjawisko to wydaje się bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

- Produkty lecznicze zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Leczenie inhibitorami ACE (np. peryndoprylem) wiąże się z występowaniem obrzęku naczynioruchowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu (stosowanego w leczeniu ostrej biegunki), inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) i gliptyny (linagliptyny, saksagliptyny, sitagliptyny lub wildagliptyny, ze względu na zmniejszenie aktywności dipeptydylopeptydazy IV [DPP-IV] powodowane przez gliptyny) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

- Leki moczopędne nieoszczędzające potasu

U pacjentów otrzymujących leki moczopędne, w szczególności pacjentów z hipowolemią i (lub) niedoborem soli, może wystąpić nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu terapii inhibitorem ACE. Prawdopodobieństwo działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez odstawienie leku moczopędnego, zwiększenie objętości krwi krążącej lub podaż soli przed rozpoczęciem terapii małymi, stopniowo zwiększonymi dawkami peryndoprylu.

W nadciśnieniu tętniczym, jeśli wcześniej stosowane leczenie moczopędne mogło spowodować niedobór soli i (lub) płynów, należy albo odstawić lek moczopędny przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE (w tym przypadku można ponownie zastosować lek moczopędny nieoszczędzający potasu), albo leczenie inhibitorem ACE należy rozpocząć od małej dawki i stopniowo ją zwiększać.

W zastoinowej niewydolności serca leczonej lekami moczopędnymi leczenie inhibitorem ACE należy rozpocząć od bardzo małej dawki, jeśli to możliwe po zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu.

We wszystkich przypadkach w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia inhibitorem ACE należy kontrolować czynność nerek (stężenie kreatyniny).

- Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)

Eplerenon lub spironolakton w dawkach od 12,5 mg do 50 mg na dobę i z małą dawką inhibitora ACE:

W leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV (wg NYHA) z frakcją wyrzutową <40% i uprzednio leczonych inhibitorami ACE oraz diuretykami pętlowymi, istnieje ryzyko hiperkaliemii potencjalnie zakończonej zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania takiego połączenia.

Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy u pacjenta nie występuje hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek.
Zaleca się oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny we krwi w pierwszym miesiącu leczenia raz w tygodniu, a następnie co miesiąc.

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.

Skojarzone leczenie wymagające ostrożności

- *Leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia krwionośne*

Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie hipotensyjne peryndoprylu. Jednoczesne stosowanie z nitrogliceryną, innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może powodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego.

- *Allopurynol, cytostatyki lub leki immunosupresyjne, kortykosteroidy o działaniu ogólnym lub prokainamid*

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może zwiększać ryzyko leukopenii (patrz punkt 4.4).

- *Leki znieczulające*

Inhibitory ACE mogą nasilać hipotensyjne działanie niektórych środków znieczulających (patrz punkt 4.4).

- *Sympatykomimetyki*

Sympatykomimetyki mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

- *Złoto*

U pacjentów leczonych preparatami złota w iniekcjach (sodu aurotiojabłczan), otrzymujących jednocześnie inhibitor ACE (w tym peryndopryl), rzadko obserwowano objawy podobne do występujących po podaniu azotanów (ang. *nitritoid reactions*), takie jak zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze.

Związane z indapamidem:

Skojarzone leczenie wymagające szczególnej ostrożności

- *Produkty lecznicze powodujące zaburzenia rytmu serca typu torsade de pointes*

Ze względu na ryzyko hipokaliemii indapamid należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które wywołują zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, takimi, jak leki przeciwaritmiczne klasy IA (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid); leki przeciwaritmiczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol); niektóre neuroleptyki (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), butyrofenony (droperydol, haloperydol), inne neuroleptyki (pimozyd); inne substancje, takie jak beprydyl, cyzapryd, difemanyl, dożylna erytromycyna, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna, dożylna winkamina, metadon, astemizol, terfenadyna. Należy zapobiegać hipokaliemii i w razie konieczności wyrównywać zaburzenia oraz monitorować odstęp QT.

- *Produkty lecznicze zmniejszające stężenie potasu: podawana dożylnie amfoterycyna B, glukokortykoidy i mineralokortykoidy (do stosowania ogólnego), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu drażniącym*

Nasilone ryzyko zmniejszenia stężenia potasu (działanie addycyjne).

Należy kontrolować stężenie potasu i w razie konieczności je wyrównać, zwłaszcza w przypadkach jednoczesnego stosowania glikozydów naparstnicy. Należy stosować leki przeczyszczające o innym niż drażniący mechanizmie działania.

- *Preparaty z naparstnicy*

Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia nasila toksyczne działanie naparstnicy. Należy uważnie kontrolować stężenie potasu i magnezu oraz zapis EKG i w razie konieczności ponownie ocenić sposób leczenia.

- *Allopurynol*

Jednoczesne stosowanie z indapamidem może zwiększać częstość reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Skojarzone leczenie wymagające ostrożności

- *Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren):*

Chociaż racjonalne skojarzenie tych leków może być korzystne u 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 to konieczne, należy ponownie rozważyć sposób leczenia.

- *Metformina*

Kwasica mleczanowa na skutek działania metforminy może powodować czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem leków moczopędnych, zwłaszcza diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, gdy stężenie kreatyniny w osoczu jest większe niż 15 mg/l (135 µmol/l) u mężczyzn i 12 mg/l (110 µmol/l) u kobiet.

- *Środki kontrastujące zawierające jod*

Odwodnienie spowodowane lekami moczopędnymi stwarza zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza podczas stosowania dużych dawek środków kontrastujących zawierających jod. Przed zastosowaniem środka kontrastującego zawierającego jod trzeba odpowiednio nawodnić pacjenta.

- *Sole wapnia*

Ryzyko zwiększenia stężenia wapnia na skutek zmniejszenia jego wydalania w moczu.

- *Cyklosporyna, takrolimus*

Ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny bez zmiany stężenia cyklosporyny we krwi, nawet przy braku niedoboru wody i elektrolitów.

- *Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (podanie ogólnoustrojowe)*

Oslabienie działania przeciwnadciśnieniowego (zatrzymanie soli i wody spowodowane przez kortykosteroidy).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ze względu na wpływ poszczególnych składników produktu złożonego na ciążę i karmienie piersią, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Panoprist w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Panoprist w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane. Stosowanie produktu leczniczego Panoprist w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane, dlatego po ocenie znaczenia leczenia dla matki należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy odstawić produkt leczniczy Panoprist.

Ciąża

Związane z peryndoprylem

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

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3.

Jeśli narażenie na inhibitor ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek.

Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkt 4.3 i 4.4).

Związane z indapamidem

Nie ma danych lub istnieją ograniczone dane (dotyczące mniej niż 300 kobiet w ciąży) odnośnie stosowania indapamidu u kobiet w ciąży.

Długotrwałe narażenie na tiazydowe leki moczopędne w trzecim trymestrze ciąży może spowodować zmniejszenie objętości osocza u matki, a także łożyskowo-płodowego przepływu krwi, co może powodować niedokrwienie płodowo-łożyskowe i opóźnienie rozwoju płodu.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dla zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania indapamidu podczas ciąży.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Panoprist w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Związane z peryndoprylem

Nie zaleca się stosowania peryndoprylu w okresie karmienia piersią ze względu na brak dostępnych informacji dotyczących takiego stosowania. U kobiet karmiących piersią preferowane jest alternatywne leczenie, o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza karmienia noworodków lub wcześniaków.

Związane z indapamidem

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania indapamidu i (lub) jego metabolitów do mleka kobiecego. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów i hipokaliemia. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt.

Indapamid jest bardzo zbliżony do tiazydowych leków moczopędnych, których stosowanie w okresie karmienia piersią powoduje zmniejszenie, a nawet zahamowanie wydzielania mleka.

Stosowanie indapamidu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Płodność

Związane z peryndoprylem i indapamidem

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Związane z peryndoprylem, indapamidem i produktem leczniczym Panoprist

Żadna z tych dwóch substancji czynnych, osobno lub zawartych łącznie w produkcie leczniczym Panoprist nie wpływają na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale u niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje wynikające z niskiego ciśnienia tętniczego, zwłaszcza na początku leczenia lub podczas jednoczesnego stosowania z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym. Na skutek tego zaburzona może być zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Peryndopryl hamuje oś renina-angiotensyna-aldosteron i może zmniejszać utratę potasu wywołaną przez indapamid. U 2% pacjentów leczonych peryndoprylem z indapamidem występuje hipokaliemia (stężenie potasu <3,4 mmol/l).

Najczęściej obserwowane i zgłaszane działania niepożądane:

- po podaniu peryndoprylu: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, bóle głowy, parestezje, zaburzenie smaku, zaburzenia widzenia, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, szumy uszne, 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 ze skłonnością do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypek płamkowo-grudkowych.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane, których częstość określono następująco: 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).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		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	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (reakcje, głównie skórne, u pacjentów ze skłonnością do reakcji alergicznych i astmatycznych)	-	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	Niezbyt często*	-

i odżywiania	przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)		
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	Niezbyt często
	Hiperkalcemia	-	Bardzo rzadko
	Hipokaliemia (patrz punkt 4.4)	-	Często
	Hipochloremia	-	Rzadko
	Hipomagnezemia	-	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju	Niezbyt często	-
	Zaburzenia snu	Niezbyt często	-
	Splątanie	Bardzo rzadko	-
	Depresja	Niezbyt często	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	-
	Ból głowy	Często	Rzadko
	Parestezje	Często	Rzadko
	Zaburzenia 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	-
	Możliwe wystąpienie encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4)	-	Nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często	Nieznana
	Krótkowzroczność (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana
	Niewyraźne widzenie	-	Nieznana
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana
	Jaskra zamkniętego kąta (patrz punkt 4.4.)	-	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Często	Rzadko
	Szumy uszne	Często	-
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często*	-
	Tachykardia	Niezbyt często*	-
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa, migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie zakończone zgonem), patrz punkty 4.4 i 4.5	-	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem), patrz punkt 4.4	Często	Bardzo rzadko
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	-
	Nagle 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	-
	Zaparcie	Często	Rzadko
	Biegunka	Często	-
	Niestrawność	Często	-
	Nudności	Często	Rzadko
	Wymioty	Często	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	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 się	Niezbyt często	-
	Reakcja nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*	Nieznana
	Pemfigoid	Niezbyt często*	-
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko*	-
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	-
	Toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella]	-	Bardzo rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często	-
	Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego uogólnionego tocznia rumieniowatego	-	Nieznana
	Ból stawów	Niezbyt często*	-
	Ból mięśni	Niezbyt często*	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	Niezbyt często	-
	Bezmocz lub skąpomocz	Rzadko	-
	Ostra niewydolność nerek	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia wzwodu	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*	-
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*	-
	Obrzęki obwodowe	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 wątrobowych	Rzadko	Nieznana
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Bardzo rzadko	-

	i wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4)		
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	-	Nieznana
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	-	Nieznana
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	Niezbyt często*	-

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

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 po przedawkowaniu jest niedociśnienie tętnicze, niekiedy z nudnościami, wymiotami, bolesnymi kurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, stanem splątania, skąpomoczem, który może postępować do bezmoczności (na skutek hipowolemii). Mogą wystąpić zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (małe stężenie sodu, małe stężenie potasu).

Postępowanie

Pierwsze czynności, jakie należy podjąć, to działania mające na celu szybką eliminację przyjętego produktu (produktów), takie jak płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywnego, a następnie w wyspecjalizowanym ośrodku uzupełnić płyny i przywrócić równowagę elektrolitową.

W razie znacznego niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć na plecach, z głową ułożoną niżej. W razie konieczności należy podać izotoniczny roztwór chlorku sodu w infuzji dożylniej lub w inny sposób uzupełnić płyny.

Peryndoprylat, czynny metabolit peryndoprylu, można usunąć metodą dializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, peryndopryl w połączeniu z lekami moczopędnymi

Kod ATC: C09BA04

Panoprist jest produktem złożonym peryndoprylu z erbuminą (inhibitora konwertazy angiotensyny) i indapamidem (chlorosulfonamidowego leku moczopędnego). Na jego właściwości farmakologiczne

składają się właściwości każdej z substancji czynnych osobno, uzupełnione o działanie addycyjne tych substancji stosowanych w skojarzeniu.

Mechanizm działania

Związany z produktem leczniczym Panoprist

Panoprist wykazuje synergistyczne działanie przeciwnadciśnieniowe dwóch swoich składników.

Związany z peryndoprylem

Peryndopryl jest inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE), przekształcającym angiotensynę I do substancji powodującej skurcz naczyń krwionośnych - angiotensyny II. Ponadto enzym ten stymuluje wydzielanie aldosteronu w korze nadnerczy i stymuluje rozkład bradykininy (substancji rozszerzającej naczynia krwionośne) do nieczynnych heptapeptydów. Powoduje to:

- zmniejszenie wydzielania aldosteronu,
- zwiększenie aktywności reninowej osocza na skutek wyeliminowania ujemnego sprzężenia zwrotnego spowodowanego przez aldosteron,
- zmniejszenie oporu obwodowego, zwłaszcza w łożysku naczyniowym mięśni i w nerkach, bez jednoczesnego zatrzymania sodu i wody lub odruchowej tachykardii podczas przewlekłego leczenia.

Działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu występuje również u pacjentów z małym lub prawidłowym stężeniem reniny.

Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity są nieczynne.

Peryndopryl zmniejsza pracę mięśnia sercowego przez:

- działanie rozszerzające naczynia żyłne, prawdopodobnie na drodze zmian metabolizmu prostaglandyn (zmniejsza obciążenie wstępne),
- zmniejszenie oporu obwodowego (zmniejsza obciążenie następcze).

Badania przeprowadzone u chorych z niewydolnością serca wykazały:

- zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory,
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego,
- zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego,
- zwiększenie regionalnych przepływów przez mięśnie.

Poprawie ulegały również wyniki testu wysiłkowego.

Związany z indapamidem

Indapamid jest pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym, farmakologicznie zbliżoną do tiazydowych leków moczopędnych. Indapamid hamuje wchłanianie zwrotne sodu w części korowej nerek. Powoduje to zwiększenie wydzielania w moczu sodu i chlorków oraz w mniejszym stopniu potasu i magnezu, w wyniku tego zwiększenie objętości wydalanego moczu i działanie przeciwnadciśnieniowe.

Działania farmakodynamiczne

Związane z peryndoprylem z indapamidem

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od ich wieku, peryndopryl z indapamidem wywiera zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe, zmniejszając zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe, w pozycji leżącej i stojącej. Działanie to utrzymuje się przez 24 godziny. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi uzyskuje się w czasie krótszym niż miesiąc, bez zjawiska tachyfilaksji. Zakończenie leczenia nie powoduje efektu „z odbicia”. Jednoczesne podawanie peryndoprylu i indapamidu w przebiegu badań klinicznych powodowało działanie

przeciwnadciśnieniowe o charakterze synergicznym w porównaniu do działania każdej z substancji czynnych osobno.

Nie badano wpływu połączenia peryndoprylu z indapamidem w małej dawce 2,5 mg/0,625 mg na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W wielośrodkowym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą badaniu PICXEL (ang. *Perindopril/Indapamide in a double-blind Controlled study versus Enalapril in Left ventricular hypertrophy*) oceniano echokardiograficznie wpływ produktu złożonego zawierającego peryndopryl z indapamidem na redukcję przerostu lewej komory serca (LVH) w stosunku do enalaprylu w monoterapii.

W badaniu PICXEL pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory (definiowanym jako indeks masy mięśnia lewej komory, LVMI, $>120 \text{ g/m}^2$ dla mężczyzn i $>100 \text{ g/m}^2$ dla kobiet) przydzielono losowo do grupy otrzymującej peryndopryl z indapamidem w dawce 2 mg+0,625 mg lub do grupy otrzymującej enalapryl w dawce 10 mg raz na dobę przez 1 rok. Dawkę zwiększano w zależności od kontroli ciśnienia tętniczego do 8 mg peryndoprylu i 2,5 mg indapamidem lub 40 mg enalaprylu raz na dobę. Wyjściową dawkę 2 mg peryndoprylu + 0,625 mg indapamidem otrzymywało tylko 34% pacjentów (wobec 20% dla 10 mg enalaprylu).

Na końcu badania wartość LVMI zmniejszyła się znacząco bardziej w grupie leczonej peryndoprylem z indapamidem ($-10,1 \text{ g/m}^2$) niż w grupie leczonej enalaprylem ($-1,1 \text{ g/m}^2$) w całej populacji pacjentów poddanych randomizacji. Różnice w zmianie wartości LVMI między grupami wyniosła $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Powyższe wyniki w odniesieniu do wartości LVMI uzyskano stosując większe dawki peryndoprylu z indapamidem niż dawki zawarte w tabletkach Panoprist 2 mg+0,625 mg i 4 mg+1,25 mg.

W odniesieniu do ciśnienia tętniczego, oszacowane średnie różnice między grupami w populacji poddanej randomizacji wynosiły $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) dla ciśnienia skurczowego oraz $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) dla ciśnienia rozkurczowego, na korzyść grupy leczonej peryndoprylem z indapamidem.

Związane z peryndoprylem

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym do umiarkowanego lub ciężkim. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego obserwuje się w pozycji leżącej i stojącej.

Działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu pojedynczej dawki jest największe po upływie 4 do 6 godzin i utrzymuje się przez 24 godziny.

Po 24 godzinach 80% aktywności enzymu konwertującego jest nadal zablokowane.

U pacjentów odpowiadających na leczenie ciśnienie tętnicze krwi normalizuje się po jednym miesiącu i utrzymuje się; nie występuje tachyfilaksja.

Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się nadciśnienia „z odbicia”.

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

Dodanie, w razie potrzeby, tiazydowego leku moczopędnego prowadzi do addytywnego efektu synergicznego.

Skojarzenie inhibitora konwertazy angiotensyny z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza ryzyko hipokaliemii związanej z samym lekiem moczopędnym.

Dane z badań klinicznych dotyczących podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

W badaniu ONTARGET uczestniczyli pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą

naczyniową mózgu w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 i z potwierdzonymi uszkodzeniami narządowymi, zaś w badaniu VA NEPHRON-D pacjenci z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową. Badania nie wykazały znacząco korzystnego wpływu na nerki i (lub) układ sercowo-naczyniowy ani na śmiertelność pacjentów, ale ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego było większe niż po zastosowaniu monoterapii. Ze względu na zbliżone właściwości farmakodynamiczne powyższe wyniki odnoszą się również do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) miało na celu określenie korzyści z dodania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową lub obiema chorobami. Badanie zakończono wcześniej ze względu na zwiększone ryzyko niepożądanego wyniku terapii. Zarówno liczba przypadków zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, jak i częstość ocenianych działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były większe w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

Związane z indapamidem

Indapamid stosowany w monoterapii wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe, które utrzymuje się przez 24 godziny. Działanie to występuje przy dawkach, przy których indapamid wywiera znikome działanie moczopędne.

Działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu jest proporcjonalne do poprawy podatności tętnic oraz zmniejszenia całkowitego i tętniczkowego oporu naczyń obwodowych.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Zwiększenie dawki tygodniowego lub tygodniopodobnego leku moczopędnego nie zwiększa działania przeciwnadciśnieniowego, osiąga ono *plateau*, natomiast nasilają się działania niepożądane. Jeśli leczenie nie jest skuteczne, nie należy zwiększać dawki.

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

- nie wpływa na gospodarkę lipidową: triglicerydy, cholesterol LDL i HDL,
- nie wpływa na gospodarkę węglowodanową, nawet u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące stosowania peryndoprylu z indapamidem u dzieci nie są dostępne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Związane z peryndoprylem z indapamidem

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

Związane z peryndoprylem

Wchłanianie i biodostępność

Peryndopryl jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym i osiąga maksymalne stężenie w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Spożycie pokarmu zmniejsza ilość powstającego peryndoprylatu, dlatego erbuminę peryndoprylu należy podawać doustnie w pojedynczej dawce przyjmowanej rano, przed posiłkiem.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Peryndoprylat wiąże się z białkami osocza w 20% (głównie z konwertazą angiotensyny), w stopniu zależnym od stężenia.

Metabolizm

Peryndopryl jest prekursorem leku. 27% podanej dawki peryndoprylu dociera do krwiobiegu w postaci czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Poza czynnym metabolitem peryndopryl przekształcany jest do 5 innych, nieaktywnych związków. Maksymalne stężenie peryndoprylatu jest osiągnięte po upływie 3 do 4 godzin.

Wydalenie

Peryndoprylat wydalany jest w moczu, a końcowy okres półtrwania niezwiązanej frakcji wynosi około 17 godzin; stan stacjonarny jest osiągnięty średnio w ciągu 4 dni.

Liniowość/nieliniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wydalenie peryndoprylatu jest zmniejszone u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością serca lub nerek.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować do stopnia ich niewydolności (klirensu kreatyniny).

Dializoterapia

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

Marskość wątroby

Kinetyka peryndoprylu u pacjentów z marskością wątroby jest zmieniona: klirens wątrobowy macierzystej substancji jest zmniejszony o połowę, chociaż ilość powstającego peryndoprylatu nie zmniejsza się. Z tego względu modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Związane z indapamidem

Wchłanianie

Indapamid jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego.

U ludzi maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1 godziny od podania doustnego.

Dystrybucja

Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 79%.

Metabolizm i wydalanie

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Podanie wielokrotne nie prowadzi do kumulacji. Indapamid jest wydalany głównie w moczu (70% dawki) oraz z kałem (22% dawki) w postaci nieczynnych metabolitów.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka nie zmienia się u pacjentów z niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność peryndoprylu z indapamidem jest nieznacznie większa niż toksyczność jego składników. Nie wydaje się, aby objawy dotyczące nerek były bardziej nasilone u szczurów. Jednak produkt złożony wywołuje działania toksyczne na przewód pokarmowy u psów, a u szczurów nasilone objawy toksyczności u matek (w porównaniu do samego peryndoprylu).

Niemniej wykazano, że te działania niepożądane występują przy dawkach odpowiadających bardzo

szerokiemu marginesowi bezpieczeństwa w porównaniu ze stosowaną dawką terapeutyczną. Badania niekliniczne przeprowadzone osobno dla peryndoprylu i indapamidu nie wykazały działania genotoksycznego lub rakotwórczego. Badania toksycznego wpływu na rozród nie wykazały działania embriotoksycznego, ani teratogennego, nie stwierdzono także zaburzeń płodności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylobetadeks
Laktoza jednowodna
Powidon K25
Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana
Krzemionka koloidalna uwodniona/Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w blistry z folii Aluminium/Aluminium i umieszczone w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 90, 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17683

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.01.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.07.2018 r.

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

28.03.2022 r.