

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym peryndoprylem. Może to wystąpić w jakimkolwiek okresie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać leczenie peryndoprylem oraz wdrożyć odpowiednie monitorowanie, aby zapewnić całkowite ustąpienie objawów przed wypisaniem pacjenta do domu. W przypadkach, gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, skutki zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może powodować zgon. Zajęcie języka, głośni lub krtani może powodować zamknięcie dróg oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast podać podskórnie adrenalinę 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) zastosować metody zapewniające drożność dróg oddechowych.

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

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z leczeniem inhibitorem ACE, może istnieć zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas otrzymywania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3).

Rzadko donoszono o obrzęku naczynioruchowym jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami lub bez nudności albo z wymiotami); w niektórych przypadkach nie było wcześniejszego obrzęku naczynioruchowego twarzy a poziomy esterazy C1 były prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany za pomocą następujących procedur: tomografii komputerowej brzucha, ultrasonografii lub podczas zabiegu chirurgicznego, a objawy ustąpiły po zaprzestaniu stosowania inhibitora ACE. Wystąpienie obrzęku naczynioruchowego jelit należy wziąć pod uwagę podczas diagnozowania różnicowego pacjentów zgłaszających ból brzucha.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego jadem owadów błonkoskrzydłych (pszczoły, osy) występowały pojedyncze przypadki przedłużających się reakcji rzekomoanafilaktycznych, zagrażających życiu. Inhibitory ACE należy stosować z ostrożnością u pacjentów z alergią podczas odczulania, i należy ich unikać u pacjentów poddawanych immunoterapii jadem owadów. U pacjentów wymagających zarówno stosowania inhibitorów ACE jak i leczenia odczulającego reakcji tych można jednak uniknąć poprzez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE przynajmniej na 24 godziny przed leczeniem.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

Rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein (LDL) o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych unikano przez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

Pacjenci hemodializowani

U pacjentów dializowanych z użyciem membran high-flux (np. AN 69®) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, donoszono o występowaniu reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innych typów membran do dializy lub innej klasy leków przeciwnadciśnieniowych.

Leki moczopędne oszczędzające potas, sole potasu

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu i leków moczopędnych oszczędzających potas lub soli potasu, zazwyczaj nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Ciąża i laktacja

Stosowania inhibitorów ACE nie należy rozpoczynać podczas ciąży. Jeśli terapia inhibitorem ACE nie jest uznana za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną

Produkt Peryndopryl arginine + Indapamid Servier nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

Związane z peryndoprylem

Kaszel

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. Jeżeli leczenie inhibitorem ACE jest nadal preferowane, należy rozważyć możliwość jego kontynuacji.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i tolerancji peryndoprylu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dzieci oraz młodzieży.

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

Wyraźna stymulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron była obserwowana szczególnie podczas znacznej utraty wody i elektrolitów (ściśła dieta ubogosodowa lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów z początkowo niskim ciśnieniem tętniczym krwi, u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, z zastoinową niewydolnością serca lub marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem.

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i stężenie potasu. Dawkę należy następnie dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza w przypadkach niedoborów wody i elektrolitów, w celu uniknięcia nagłego wystąpienia niedociśnienia.

Pacjenci z rozpoznaną miażdżycą tętnic

Ryzyko wystąpienia niedociśnienia występuje u wszystkich pacjentów, jednak szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub niewydolnością krążenia mózgowego, i rozpocząć leczenie od małej dawki.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

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

Leczenie produktem Peryndopryl arginine + Indapamid Servier nie jest odpowiednie dla pacjentów z rozpoznanym lub podejrzanym zwężeniem tętnicy nerkowej, ponieważ leczenie powinno być rozpoczynane w szpitalu mniejszą dawką niż ta, którą zawiera produkt Peryndopryl arginine + Indapamid Servier.

Inne grupy ryzyka

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) lub u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu), leczenie produktem Peryndopryl arginine + Indapamid Servier nie jest odpowiednie, ponieważ terapia powinna zaczynać się pod ścisłą kontrolą lekarską od mniejszej dawki początkowej. Nie należy przerywać leczenia beta-adrenolitykami u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z niewydolnością tętnic wieńcowych: inhibitor ACE powinien być dodany do leczenia beta-adrenolitykiem.

Utrata potasu i wystąpienie hipokaliemii stanowi poważne ryzyko związane z tiazydowymi lekami moczopędnymi oraz tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi. Należy zapobiegać ryzyku wystąpienia zmniejszonych stężeń potasu (<3,4 mmol/l) w niektórych grupach dużego ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku i (lub) niedożywieni, niezależnie od tego, czy przyjmują, czy też nie, wiele leków, pacjenci z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą naczyń wieńcowych i pacjenci z niewydolnością serca.

W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczność glikozydów nasercowych oraz ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Pacjenci, u których występuje wydłużony odstęp QT w zapisie EKG, bez względu na pochodzenie jatrogenne czy też wrodzone, znajdują się również w grupie ryzyka.

Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może predysponować do wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsade de pointes*, które mogą powodować zgon.

We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częstsze oznaczanie stężenia potasu. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu w osoczu należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia. W razie wykrycia zmniejszonego stężenia potasu należy wyrównać niedobór.

Stężenie wapnia

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem oraz powodować nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu.

Znaczne zwiększenie stężenia wapnia może być związane z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc.

W takich przypadkach leczenie należy przerwać przed badaniem czynności przytarczyc.

Stężenie glukozy we krwi

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

Kwas moczowy

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

Czynność nerek a leki moczopędne

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

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

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

przy czym:

- wiek wyrażony w latach
- masa ciała w kg
- stężenie kreatyniny w osoczu w mikromol/l

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

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

Sportowcy

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Lit: podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia w surowicy oraz toksyczności litu.

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może dodatkowo zwiększać stężenie litu i nasilać ryzyko toksyczności litu z inhibitorami ACE.

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu peryndoprylu i indapamidu wraz z litem, gdy jednak połączenie okazuje się konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności

- Baklofen: nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego. Konieczne jest kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi oraz czynności nerek i w razie konieczności dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym duże dawki kwasu acetylosalicylowego): kiedy inhibitory ACE są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (np. kwas acetylosalicylowy w zakresie dawek działających przeciwzapalnie, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym do możliwej ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej osłabioną czynnością nerek. Skojarzone leczenie należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnej terapii, a następnie okresowo.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

- Leki przeciwdepresyjne podobne do imipraminy (trójpierścieniowe), leki neuroleptyczne: nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi i wzrost ryzyka niedociśnienia ortostatycznego (działanie addycyjne).
- Kortykosteroidy, tetrakozaktyd: zmniejszenie działania obniżającego ciśnienie tętnicze krwi (retencja soli i wody spowodowana kortykosteroidami).
- Inne środki przeciwnadciśnieniowe: stosowanie innych produktów leczniczych obniżających ciśnienie tętnicze krwi z peryndoprylem/indapamidem może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Związane z peryndoprylem

Jednoczesne stosowanie niezalecane

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

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności

- Leki przeciwcukrzycowe (insulina, sulfonamidy hipoglikemizujące): zgłaszano w przypadku kaptoprylu i enalaprylu. Zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może zwiększać działanie hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą, leczonych insuliną lub sulfonamidami hipoglikemizującymi. Epizody

hipoglikemii występują bardzo rzadko (poprawa tolerancji glukozy, a w rezultacie zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę).

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

- Allopuryinol, leki cytostatyczne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie lub prokainamid: jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia leukopenii.
- Leki znieczulające: inhibitory ACE mogą nasilać działanie hipotensyjne niektórych leków znieczulających.
- Leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe): uprzednie leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może powodować odwodnienie oraz ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia peryndoprylem.
- Sole złota: rzadko donoszono o reakcjach przypominających objawy jak po podaniu azotanów (nitritoid reactions; objawy to: zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie) u pacjentów leczonych preparatami złota w iniekcjach (sodium aurothiomaleate) i otrzymujących jednocześnie inhibitor ACE, w tym peryndopryl.

Związane z indapamidem

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności

- Leki powodujące *torsade de pointes*: w związku z ryzykiem hipokaliemii, indapamid należy stosować ostrożnie w przypadku łączenia go z produktami leczniczymi, które wywołują *torsade de pointes*, takimi jak leki przeciwarytmiczne klasy I A (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid); leki przeciwarytmiczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutylid, bretylium, sotalol); niektóre leki neuroleptyczne (chlorpromazyne, cyjamemazyne, lewomepromazyne, tiorydazyne, trifluoperazyne), benzamidy (amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), butyrofenony (droperydol, haloperydol), inne neuroleptyki (pimozyd); inne substancje, takie jak beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna, winkamina podawana dożylnie, metadon, astemizol, terfenadyna. Należy zapobiegać małym stężeniom potasu i wyrównywać je, jeśli jest to konieczne: kontrolować odstęp QT.
- Leki zmniejszające stężenie potasu: amfoterycyna B (podawana dożylnie), glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy (stosowane ogólnie), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu drażniącym: zwiększone ryzyko małego stężenia potasu (działanie addycyjne). Należy monitorować stężenie potasu i w razie potrzeby korygować jego stężenie, szczególnie podczas jednoczesnego leczenia glikozydami nasercowymi. Należy stosować leki przeczyszczające pozbawione działania drażniącego.
- Glikozydy nasercowe: małe stężenie potasu zwiększa ryzyko objawów toksyczności glikozydów nasercowych. Należy monitorować stężenie potasu oraz zapis EKG i ponownie rozważyć sposób leczenia, jeżeli jest to konieczne.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

- Metformina: kwasica mleczanowa po metforminie, spowodowana czynnościową niewydolnością nerek związaną ze stosowaniem leków moczopędnych, a szczególnie diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, kiedy stężenie kreatyniny w osoczu wynosi powyżej 15 mg/l (135 μmol/l) u mężczyzn i 12 mg/l (110 μmol/l) u kobiet.
- Środki kontrastujące zawierające jod: w przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek, szczególnie, kiedy zastosowano duże dawki środków kontrastujących zawierających jod. Przed zastosowaniem środka kontrastującego zawierającego jod należy odpowiednio nawodnić pacjenta.
- Sole wapnia: ryzyko zwiększonego stężenia wapnia w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.
- Cyklosporyna: ryzyko wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny, bez zmian stężenia cyklosporyny w surowicy, nawet przy braku niedoborów elektrolitów i wody.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Związane z peryndoprylem

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4.). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Epidemiologiczne dowody dotyczące ryzyka teratogenności po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Pacjentki planujące ciążę powinny mieć zastosowaną alternatywną terapię hipotensyjną o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas ciąży, chyba że kontynuowane leczenie inhibitorem ACE jest niezbędne. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeżeli wskazane, wdrożyć leczenie alternatywne.

Ekspozycja płodu na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest znana jako czynnik uszkadzający płód (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczny dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na inhibitory ACE, począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzanie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki.

Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy dokładnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Związane z indapamidem

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 donoszono o rzadkich przypadkach hipoglikemii i trombocytopenii u noworodków, które były narażone w okresie okołoporodowym.

Laktacja

Produkt Peryndopryl arginine + Indapamid Servier jest przeciwwskazany podczas laktacji.

Nie zaleca się stosowania peryndoprylu w czasie karmienia piersią.

Indapamid przenika do mleka kobiecego. Indapamid jest podobny do tiazydowych leków moczopędnych, których stosowanie podczas okresu karmienia piersią było powiązane ze zmniejszeniem a nawet zahamowaniem wydzielania mleka. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów, hipokaliemia i żółtaczka jąder podstawy mózgu.

Ponieważ w przypadku obu leków u niemowląt karmionych piersią mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie, biorąc pod uwagę istotność leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Związane z peryndoprylem, indapamidem i produktem Peryndopryl arginine + Indapamid Servier

Żadna z dwóch substancji czynnych, osobno lub łącznie w produkcie Peryndopryl arginine + Indapamid Servier, nie wpływa na czujność, lecz u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza na początku leczenia lub po zastosowaniu dodatkowo innego leku przeciwnadciśnieniowego. W takiej sytuacji zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Stosowanie peryndoprylu hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, powodując zmniejszenie utraty potasu wywołanej indapamidem. Hipokaliemia (stężenie potasu < 3,4 mmol/l) wystąpiła u 6% pacjentów leczonych produktem Peryndopryl arginine + Indapamid Servier.

Następujące działania niepożądane można było obserwować podczas leczenia i pogrupować według następującej częstości występowania:
bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: małopłytkowość, leukopenia/neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna. Niedokrwistość (patrz punkt 4.4) była obserwowana w przypadku stosowania inhibitorów ACE w specyficznych okolicznościach (u pacjentów po przeszczepie nerki, u pacjentów poddawanych hemodializie).

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zaburzenia nastroju lub snu.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: parestezje, ból głowy, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Bardzo rzadko: splątanie.

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: szum uszny.

Zaburzenia naczyńiowe

Często: niedociśnienie, ortostatyczne lub nieortostatyczne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: arytmia, w tym bradykardia, tachykardia komorowa, migotanie przedsionków, dławica piersiowa i zawał serca, prawdopodobnie wtórne do znacznego niedociśnienia u pacjentów z dużym ryzykiem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: podczas leczenia inhibitorami ACE obserwowano suchy uporczywy kaszel, który ustępuje bez leczenia po odstawieniu preparatu. W przypadku wystąpienia tego objawu należy wziąć pod uwagę etiologię jatrogenną. Dusznosc.

Niezbyt często: skurcz oskrzeli.

Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie śluzówki nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcia, suchość w ustach, nudności, wymioty, bóle brzucha, zaburzenie smaku, niestrawność, biegunka.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

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

Zaburzania skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, świąd, wykwity grudkowo-plamkowe.

Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości, głównie skórne u pacjentów predysponowanych do reakcji alergicznych i astmatycznych. Plamica.

Możliwe nasilenie objawów rozpoznanego wcześniej ostrego tocznia rumieniowatego uogólnionego.

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona. Donoszono o przypadkach reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: skurcze mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: niewydolność nerek.

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: impotencja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia.

Niezbyt często: pocenie się.

Badania diagnostyczne

- Utrata potasu ze szczególnie znacznym zmniejszeniem stężenia potasu u pacjentów z grup ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Zmniejszone stężenie sodu z hipowolemią, powodujące odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne.
- Zwiększone stężenia kwasu moczowego i glukozy we krwi podczas leczenia.
- Nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, przemijające po przerwaniu leczenia, częściej występujące w przypadkach zwężenia tętnicy nerkowej, nadciśnienia tętniczego leczonego lekami moczopędnymi, niewydolności nerek.
- Zwiększone stężenia potasu, zazwyczaj przemijające.

Rzadko: zwiększone stężenie wapnia w osoczu.

4.9 Przedawkowanie

Najbardziej prawdopodobnym działaniem niepożądanym po przedawkowaniu jest niedociśnienie tętnicze, niekiedy z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, skurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, stanem splątania, oligurią, która może prowadzić do anurii (z powodu hipowolemii). Mogą wystąpić zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (małe stężenie sodu, małe stężenie potasu).

Pierwsze czynności, jakie należy podjąć, to szybkie usunięcie zażytego produktu poprzez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, a następnie uzupełnianie niedoborów wodno-elektrolitowych, w warunkach specjalistycznej opieki medycznej, aż do powrotu do wartości prawidłowych.

W razie wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego należy ułożyć pacjenta w pozycji na plecach z głową umieszczoną niżej. Jeżeli to konieczne, należy podać we wlewie dożylnym izotoniczny roztwór chlorku sodu lub w inny sposób uzupełnić niedobory płynów.

Peryndoprylat, będący czynną formą peryndoprylu, może być usuwany przez dializę (patrz punkt 5.2).

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: peryndopryl i leki moczopędne; kod ATC: C09BA04.

Peryndopryl arginine + Indapamid Servier jest preparatem złożonym z peryndoprylu z arginina - inhibitora konwertazy angiotensyny, i indapamidu - chlorosulfamoidowego leku moczopędnego. Jego właściwości farmakologiczne wywodzą się z odrębnych właściwości obu składników, oraz dodatkowo z właściwości wynikających z addytywnego działania synergicznego tych dwóch produktów.

Mechanizm działania farmakologicznego

Związany z peryndoprylem

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitor ACE), który przekształca angiotensynę I w angiotensynę II, substancję kurczącą naczynia; dodatkowo enzym konwertujący pobudza wydzielanie aldosteronu w korze nadnerczy oraz pobudza rozkład bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów.

Skutkiem powyższego jest:

- zmniejszenie wydzielania aldosteronu;
- zwiększenie aktywności reninowej osocza, ponieważ aldosteron przestaje wywoływać ujemne sprzężenie zwrotne;
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego, zwłaszcza w łożysku naczyniowym mięśni i w nerkach, bez towarzyszącego zatrzymania soli i wody lub odruchowej tachykardii, podczas długotrwałego leczenia.

Działanie hipotensyjne peryndoprylu występuje także u pacjentów z małym lub prawidłowym stężeniem reniny.

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

Peryndopryl zmniejsza pracę mięśnia sercowego poprzez:

- działanie rozszerzające naczynia żyłne, prawdopodobnie na drodze modyfikacji metabolizmu prostaglandyn: zmniejszenie obciążenia wstępnego (pre-load);
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego: zmniejszenie obciążenia następczego (afterload).

Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały:

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

Wyniki testu wysiłkowego uległy również poprawie.

Związany z indapamidem

Indapamid jest pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym, o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do właściwości tiazydowych leków moczopędnych. Indapamid hamuje wchłanianie zwrotne sodu w części korowej nerek. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków w moczu, oraz, w mniejszym stopniu, wydalanie potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób wytwarzanie moczu i działając przeciwnadciśnieniowo.

Charakterystyka działania obniżającego ciśnienie tętnicze krwi

Związane z produktem Peryndopryl arginine + Indapamid Servier

U pacjentów z nadciśnieniem, niezależnie od wieku, Peryndopryl arginine + Indapamid Servier wywołuje zależne od dawki działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi zarówno skurczowe jak i rozkurczowe, w pozycji leżącej lub stojącej.

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z aktywną kontrolą, badaniu PICXEL oceniano z użyciem echokardiografii działanie preparatu złożonego zawierającego peryndopryl i indapamid na przerost lewej komory serca (ang. LVH) wobec monoterapii enalaprylem.

W badaniu PICXEL pacjenci z nadciśnieniem, z przerostem lewej komory serca (określonym jako wskaźnik masy lewej komory (ang. LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ u mężczyzn i $> 100 \text{ g/m}^2$ u kobiet) byli randomizowani do grupy otrzymującej 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 2,5 mg peryndoprylu z arginina) i 0,625 mg indapamidu lub 10 mg enalaprylu raz na dobę przez rok leczenia. Dawka była dostosowana według kontroli ciśnienia krwi, wynosiła do 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 10 mg peryndoprylu z arginina) i 2,5 mg indapamidu lub 40 mg enalaprylu raz na dobę. Tylko 34% osób pozostało leczonych dawką 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 2,5 mg peryndoprylu z arginina) i 0,625 mg indapamidu (*versus* 20% osób leczonych 10 mg enalaprylu).

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

Lepsze działanie na wartość LVMI osiągnięto w przypadku dawki 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 10 mg peryndoprylu z arginina) i 2,5 mg indapamidu.

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

Związane z peryndoprylem

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

Działanie przeciwnadciśnieniowe po jednej dawce jest największe po 4-6 godzinach i utrzymuje się przez 24 godziny.

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

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

Zaprzestanie leczenia nie wywiera efektu „z odbicia” na nadciśnienie.

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

Jeśli istnieje potrzeba, dodanie tiazydowego leku moczopędnego prowadzi do addytywnego efektu synergicznego.

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

Związane z indapamidem

Indapamid, w monoterapii, ma działanie hipotensyjne, które utrzymuje się przez 24 godziny.

Działanie to występuje po dawkach, przy których właściwości moczopędne są bardzo małe.

Działanie hipotensyjne jest proporcjonalne do poprawy podatności tętnic oraz zmniejszenia całkowitego i tętniczekowego obwodowego oporu naczyniowego.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Gdy przekracza się dawkę tiazydowego leku moczopędnego i tiazydopodobnych leków moczopędnych, działanie hipotensyjne osiąga *plateau*, natomiast działania niepożądane nadal się zwiększają. Jeżeli leczenie jest nieskuteczne, nie należy zwiększać dawki.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Związane z produktem Peryndopryl arginine + Indapamid Servier

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

Związane z peryndoprylem

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

Peryndopryl jest prolekiem. Dwadzieścia siedem procent podanego peryndoprylu dociera do krwiobiegu w postaci czynnego metabolitu peryndoprylatu. Oprócz czynnego peryndoprylatu, z peryndoprylu powstaje 5 metabolitów, wszystkie są nieczynne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągane w ciągu 3 do 4 godzin.

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

Wykazano liniową zależność pomiędzy dawką peryndoprylu a jego stężeniem w osoczu. Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi ok. 0,2 l/kg.

Stopień wiązania peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, głównie z enzymem konwertującym angiotensynę, lecz jest zależny od stężenia.

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

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

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

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

Związane z indapamidem

Indapamid jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego.

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

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

Właściwości farmakokinetyczne nie zmieniają się u pacjentów z niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Preparat złożony zawierający peryndopryl i indapamid ma nieznacznie większą toksyczność niż jego składniki. Objawy ze strony nerek nie wydają się być bardziej nasilone u szczurów.

Jednakże preparat złożony powoduje żołądkowo-jelitowe objawy toksyczności u psów, a u szczurów objawy toksyczności dla matek wydają się być bardziej nasilone (w porównaniu z peryndoprylem).

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

Związane z peryndoprylem

W badaniach przewlekłej toksyczności po podaniu doustnym (szczury i małpy) organem docelowym są nerki, których uszkodzenie jest przemijające.

Nie obserwowano mutagennego działania w badaniach *in vitro* lub *in vivo*.

Badania toksykologiczne dotyczące reprodukcji (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały objawów embriotoksyczności lub teratogenności. Jednakże wykazano, że inhibitory enzymu

konwertującego angiotensynę, jako klasa, wywołują działania niepożądane na późny rozwój płodu, powodują śmierć płodu i wady wrodzone u gryzoni i królików: obserwowano zmiany w nerkach oraz zwiększenie śmiertelności około- i poporodowej.

W długoterminowych badaniach u szczurów i myszy nie obserwowano działania rakotwórczego.

Związane z indapamidem

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

Wyniki testów dotyczące działania mutagennego i rakotwórczego indapamidu były negatywne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Maltodekstryna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka (White coating 37781 RBC):

Glicerol

Hypromeloza

Makrogol 6000

Magnezu stearynian

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, szczelnie zamkniętym, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z PP z membraną z LDPE z otworem dozującym oraz z korkiem z LDPE zawierającym środek pochłaniający wilgoć; w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
22 rue Garnier
92200 Neuilly sur Seine
Francja

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15557

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

14.05.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.05.2009