CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Romapal, 4 mg + 1,25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 3,338 mg peryndoprylu w postaci soli sodowej, co odpowiada 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*), oraz 1,25 mg indapamidu (*Indapamidum*).

Substancja pomocnicza: laktoza bezwodna 59,499 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe do kremowych, podłużne tabletki z głęboką linią podziału po każdej stronie. Linia podziału na tabletce służy jedynie jej rozkruszeniu w celu ułatwienia połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Samoistne nadciśnienie tętnicze. Stosowanie produktu Romapal jest wskazane u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu samego peryndoprylu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Doustnie.

Zazwyczaj 1 tabletka produktu Romapal na dobę w pojedynczej dawce, najlepiej przyjmowanej rano, przed posiłkiem.
Gdy jest to możliwe, zaleca się indywidualne dostosowywanie dawki z użyciem poszczególnych składników produktu. Produkt Romapal, 4 mg + 1,25 mg, tabletki należy stosować wówczas, gdy ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu Romapal, 2 mg + 0,625 mg, tabletki (tam, gdzie jest on dostępny). Jeśli jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zamianę monoterapii na leczenie produktem Romapal, 4 mg + 1,25 mg, tabletki.

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)
Leczenie produktem Romapal (4 mg peryndoprylu i 1,25 mg indapamidu) należy rozpoczynać biorąc pod uwagę reakcję ciśnienia tętniczego oraz czynność nerek.

Pacjenci z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4)
Produkt Romapal jest przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min.).

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min.) zaleca się rozpoczynanie leczenia od odpowiednich dawek poszczególnych substancji czynnych produktu złożonego, podawanych osobno.

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

Standardowa kontrola leczenia powinna obejmować częste sprawdzanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy.
Pacjenci z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i *5.2)*
Produkt Romapal jest przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności wątroby.
U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby zmiana dawki nie jest wymagana.

Dzieci i młodzież
Romapal nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży, ponieważ nie określono skuteczności i tolerancji peryndoprylu w tej grupie pacjentów w monoterapii, ani w leczeniu skojarzonym.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z peryndoprylem:
- Nadwrażliwość na peryndopryl lub jakikolwiek inny inhibitor ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego) związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE.
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Związane z indapamidem:
- Nadwrażliwość na indapamid lub jakiekolwiek inne sulfonamidy.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min.).
- Encefalopatia wątrobowa.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Hipokaliemia.
- Nie zaleca się kojarzenia tego produktu leczniczego z innymi niż przeciwarytmiczne, lekami powodującymi *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5).
- Laktacja (patrz punkt 4.6).

Związane z produktem Romapal:
- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Z powodu braku wystarczającego doświadczenia terapeutycznego, produktu Romapal 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:

Lit:
Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i połączenia peryndoprylu z indapamidem (patrz punkt 4.5).

Związane z peryndoprylem:

Neutropenia/agranulocytoza:
U pacjentów leczonych inhibitorami ACE zgłaszano przypadki neutropenii/agranulocytozy, trombocytopenii i niedokrwistości.
U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko.

Peryndopryl należy stosować ze szczególnie dużą ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, leczonych allopurynolem lub prokainamidem oraz u pacjentów, u których występuje więcej niż jeden z wymienionych czynników, szczególnie, przy współistniejących zaburzeniach czynności nerek. U niektórych z takich pacjentów rozwijały się ciężkie zakażenia, które były niekiedy oporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u pacjentów należących do tych grup, zaleca się okresową kontrolę ilości białych krwinek a pacjentów należy poinformować, że powinni zgłaszać wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączkę).

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy:
U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, w tym peryndopryl, zgłaszano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Obrzęk ten może wystąpić w każdym okresie leczenia. W takim przypadku, należy natychmiast przerwać leczenie peryndoprylem i odpowiednio kontrolować stan pacjenta do czasu, aż obrzęk zupełnie ustąpi. Jeżeli obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, zwykle ustępuje bez leczenia. Leki przeciwhistaminowe mogą być przydatne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może prowadzić do zgonu. W przypadkach, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtań, może on powodować niedrożność dróg oddechowych. Należy wówczas natychmiast zastosować odpowiednie leczenie. Leczenie to może obejmować podanie podskórne adrenaliny w postaci roztworu 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) oraz (lub) podjęcie działań, mających na celu zapewnienie drożności dróg oddechowych.

U pacjentów rasy czarnej przyjmujących inhibitory ACE częściej opisywano występowanie obrzęku naczynioruchowego niż u pacjentów innych ras.

U pacjentów, u których w przeszłości wystąpił obrzęk naczynioruchowy niezwiązany z leczeniem inhibitorami ACE, ryzyko jego wystąpienia w trakcie leczenia inhibitorem ACE może być zwiększone (patrz punkt 4.3).

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE zgłaszano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit. Pacjenci ci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami, albo bez nich); w niektórych przypadkach nie był on poprzedzony obrzękiem twarzy, a poziom C-1 esterazy był prawidłowy. Obrzęk naczynioruchowy jelit rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego. Objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. W diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE należy uwzględnić obrzęk naczynioruchowy jelit.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego:
Zgłaszano pojedyncze przypadki przedłużających się, zagrażających życiu reakcji rzekomoanafilaktycznych u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego jadem owadów błonoskrzydłych (pszczoły, osy). Należy zachować ostrożność stosując inhibitory ACE u odczulanych pacjentów z alergią i unikać ich stosowania u pacjentów poddawanych immunoterapii jadem owadów. U pacjentów wymagających zarówno podawania inhibitora ACE jak i leczenia odczulającego, reakcji tych można uniknąć poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE, na co najmniej 24 godziny przed tym leczeniem.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL):
W rzadkich przypadkach, u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z użyciem siarczanu dekstranu, dochodziło do wystąpienia zagrażających życiu reakcji rzekomoanafilaktycznych. Reakcji tych unikano odstawiając na pewien czas inhibitor ACE przed każdym zabiegiem aferezy.

Pacjenci hemodializowani:
U pacjentów dializowanych przy użyciu błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności (np. AN 69®), leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, zgłaszano przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych. W tej grupie pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błony filtracyjnej lub leku przeciwnadciśnieniowego należącego do innej grupy.

Leki moczopędne oszczędzające potas, sole potasu:
Jednoczesne stosowanie peryndoprylu i leków moczopędnych oszczędzających potas lub sole potasu, zazwyczaj nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Ciąża:
Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy go zmienić na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, jeśli to potrzebne, zastosować inny lek przeciwnadciśnieniowy (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Związane z indapamidem:

U pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować wystąpienie encefalopatii wątrobowej.
W razie jej wystąpienia należy natychmiast przerwać stosowanie leków moczopędnych należących do tych grup.

Nadwrażliwość na światło:
Opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło, związane ze stosowaniem tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło zaleca się odstawienie leku. Jeśli konieczne będzie ponowne zastosowanie tego leku moczopędnego, zaleca się chronienie powierzchni skóry narażonej na działanie promieni słonecznych lub sztucznego promieniowania UVA.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu:

Niewydolność nerek:
W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) leczenie produktem Romapal jest przeciwwskazane. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzednio jawnego uszkodzenia nerek, u których badania krwi wykazały czynnościową niewydolność nerek, należy przerwać leczenie. Leczenie można wznowić stosując mniejszą dawkę, lub tylko jeden za składników produktu.
U tych pacjentów, w ramach standardowej kontroli leczenia, należy często oceniać stężenie potasu i kreatyniny - najpierw po 2 tygodniach leczenia, a następnie co 2 miesiące podczas całego okresu terapii stałą dawką. Niewydolność nerek zgłaszano głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub z niewydolnością nerek, w tym spowodowaną zwężeniem tętnicy nerkowej.
W przypadku obustronnego zwężenia tętnicy nerkowej, lub jednej czynnej nerki, zazwyczaj nie zaleca się stosowania produktu.

Niedociśnienie tętnicze i niedobory wody oraz elektrolitów:
U pacjentów z niedoborem sodu (zwłaszcza tych ze zwężeniem tętnicy nerkowej) istnieje ryzyko wystąpienia nagłego niedociśnienia tętniczego. Dlatego należy regularnie kontrolować stan nawodnienia pacjenta oraz elektrolitów, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego wystąpienia wymiotów lub biegunki. U takich pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu.
Znaczne niedociśnienie tętnicze może wymagać zastosowania dożylnej infuzji izotonicznego roztworu chlorku sodu. Przemijające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do kontynuowania leczenia. Po przywróceniu odpowiedniej objętości krwi i odpowiedniego ciśnienia tętniczego można ponownie rozpocząć leczenie, stosując mniejszą dawkę lub tylko jeden za składników produktu.

Stężenie potasu:
Połączenie peryndoprylu i indapamidu nie zapobiega wystąpieniu hipokaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek. Podobnie jak wówczas, gdy inne leki przeciwnadciśnieniowe stosowane są w połączeniu z lekiem moczopędnym, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w osoczu.

Związane z peryndoprylem:

Kaszel:
U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny zgłaszano suchy kaszel. Charakteryzuje się on uporczywością oraz tym, że ustępuje po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia tego objawu należy rozważyć etiologię jatrogenną. Jeżeli nadal preferowane jest leczenie inhibitorami ACE, można rozważyć jego kontynuację.

Dzieci i młodzież
Nie określono skuteczności i tolerancji peryndoprylu w monoterapii i w leczeniu skojarzonym u dzieci i młodzieży.

Ryzyko niedociśnienia tętniczego i (lub) niewydolności nerek (w przypadku niewydolności serca, niedoboru wody i elektrolitów itp.):
U pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym, ze zwężeniem tętnicy nerkowej, z zastoinową niewydolnością serca lub marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem ma miejsce znaczna stymulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron, zwłaszcza podczas znacznego niedoboru wody i elektrolitów (ścisła dieta bezsolna lub długotrwałe stosowanie leków moczopędnych).
Hamowanie tego układu przez inhibitor ACE może zatem spowodować, zwłaszcza po pierwszej dawce i podczas pierwszych 2 tygodni leczenia, nagłe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, wskazujące na czynnościową niewydolność nerek. Czasami, choć rzadko, może mieć ona ostry początek i występować w różnym czasie od rozpoczęcia leczenia.
W takich przypadkach leczenie należy zaczynać od mniejszej dawki i zwiększać ją stopniowo.

Pacjenci w podeszłym wieku:
Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i stężenie potasu. Następnie, dawkę początkową dostosowuje się w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego krwi (zwłaszcza w przypadku niedoboru wody i elektrolitów) celem uniknięcia nagłego niedociśnienia.

Pacjenci z rozpoznaną miażdżycą:
Ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego występuje u wszystkich pacjentów, jednak szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub niewydolnością krążenia mózgowego. Leczenie należy u nich rozpoczynać od małych dawek.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:
Leczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego polega na rewaskularyzacji. Stosowanie inhibitorów ACE może być jednak korzystne u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym oczekujących na zabieg rewaskularyzacyjny lub, gdy taki zabieg nie jest możliwy.
W przypadku, gdy produkt Romapal ma być zastosowany u pacjenta z rozpoznanym lub podejrzewanym zwężeniem tętnicy nerkowej, leczenie należy rozpocząć w warunkach szpitalnych, od małych dawek. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu, ponieważ u niektórych pacjentów dochodziło do czynnościowej niewydolności nerek, ustępującej po zaprzestaniu leczenia.

Inne grupy ryzyka:
U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) oraz u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, (u których istnieje skłonność do hiperkaliemii), leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, stosując zmniejszoną dawkę początkową. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym nie należy przerywać leczenia β-adrenolitykiem; inhibitor ACE należy dołączyć do leku β-adrenolitycznego.

Pacjenci z cukrzycą:
U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy uważnie kontrolować stężenie glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE.

Różnice etniczne:
Podobnie jak inne inhibitory ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras (prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania nadciśnienia niskoreninowego w populacji pacjentów rasy czarnej).

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie:
Inhibitory ACE mogą powodować niedociśnienie tętnicze w przypadku znieczulenia ogólnego, szczególnie wówczas, gdy stosowany środek znieczulający ma właściwości hipotensyjne.
Dlatego zaleca się aby, o ile to możliwe, przerwać leczenie długo działającymi inhibitorami ACE (takimi jak peryndopryl) na dzień przed zabiegiem chirurgicznym.

Zwężenie zastawki aortalnej lub dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa:
Należy zachować ostrożność stosując inhibitory ACE u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Niewydolność wątroby:
Stosowanie inhibitorów ACE jest w rzadkich przypadkach związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki zastoinowej, prowadzącej do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinie się żółtaczka, lub, u których dojdzie do znacznego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować odpowiednią kontrolę medyczną (patrz punkt 4.8).

Hiperkaliemia:
U niektórych pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, w tym peryndopryl, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy.
Czynniki ryzyka rozwoju hiperkaliemii obejmują: niewydolność nerek, pogorszenie się czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzycę, niektóre równocześnie występujące stany, w szczególności odwodnienie, ostrą dekompensację niewydolności serca, kwasicę metaboliczną i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, eplerenonu, triamterenu czy amilorydu), produktów uzupełniających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas, oraz innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyny).
Stosowanie produktów uzupełniających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas czy zamienników soli kuchennej zawierających potas, szczególnie u pacjentów z upośledzoną czynnością

nerek, może prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, niekiedy śmiertelne zaburzenia rytmu serca. Jeśli jednoczesne stosowanie wymienionych powyżej produktów uważa się za właściwe, należy je stosować z ostrożnością i często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Związane z indapamidem:

Równowaga wodno-elektrolitowa:
Stężenie sodu:
Należy je oznaczać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Wszystkie leki moczopędne mogą powodować zmniejszenie stężenia sodu, co może mieć poważne następstwa. Zmniejszenie stężenia sodu może być początkowo bezobjawowe, dlatego niezbędne jest regularne oznaczanie jego stężenia. Oznaczenia stężenia sodu powinny być częstsze u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Stężenie potasu:
Nadmierna utrata potasu z hipokaliemią stanowi poważne ryzyko związane ze stosowaniem tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych. Należy zapobiegać ryzyku wystąpienia zmniejszonych stężeń potasu (< 3,4 mmol/l) w niektórych populacjach wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku i (lub) niedożywieni (niezależnie od tego, czy przyjmują wiele leków, czy nie), pacjenci z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą wieńcową i pacjenci z niewydolnością serca. W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczne działanie na serce glikozydów naparstnicy oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca.
Do grupy zwiększonego ryzyka należą również pacjenci, u których występuje wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (niezależnie od tego, czy jest ono wrodzone, czy jatrogenne). Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może predysponować do wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsade de pointes*, które mogą być śmiertelne.
We wszystkich wymienionych wyżej przypadkach konieczne jest częstsze oznaczanie stężenia potasu w surowicy. Pierwsze oznaczenie należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia. W razie wykrycia zmniejszonego stężenia potasu należy wyrównać jego niedobór.

Stężenie wapnia:
Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i 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:
U pacjentów z cukrzycą ważne jest kontrolowanie stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza, gdy stężenie potasu jest niskie.

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 jedynie wówczas, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub tylko nieznacznie upośledzona (stężenie kreatyniny mniejsze niż ok. 25 mg/l, tj. 220 µmol/l u dorosłych).
U osób w podeszłym wieku, stężenia kreatyniny w osoczu należy skorygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta, według wzoru Cockrofta:

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

gdzie:

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

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

Na początku leczenia hipowolemia związana z utratą wody i sodu, wywołaną przez lek moczopędny, powoduje zmniejszenia przesączania kłębuszkowego. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie niesie ze sobą żadnych niekorzystnych konsekwencji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jednak może nasilić istniejącą już niewydolność nerek.

Sportowcy:
Sportowcy powinni wiedzieć, że ten produkt zawiera substancję czynną mogącą powodować fałszywie dodatni wynik testu antydopingowego.

Substancje pomocnicze:
Romapal nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu:

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane:
Lit: podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE obserwowano przemijające zwiększenie stężeń w surowicy oraz toksyczności litu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może dodatkowo zwiększać stężenie litu i nasilać ryzyko toksyczności litu, związanej ze stosowaniem go razem z inhibitorem ACE. Stosowanie peryndoprylu w połączeniu z indapamidem jednocześnie z litem nie jest zalecane, jeśli jednak jest ono 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 oraz czynności nerek, a w razie konieczności dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym duże dawki kwasu acetylosalicylowego): jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w dawce przeciwzapalnej, inhibitorami COX-2 i nieselektywnymi NLPZ) może powodować osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Stosowanie inhibitorów ACE jednocześnie z NLZP może zwiększać ryzyko pogorszenia się czynności nerek (w tym ryzyko wystąpienia ostrej niewydolność nerek) i powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z już zaburzoną czynnością nerek. Skojarzenie to powinno być stosowane ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, a czynność nerek powinna być kontrolowana po rozpoczęciu skojarzonego leczenia oraz okresowo w jego trakcie.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności:
- Leki przeciwdepresyjne podobne do imipraminy (trójpierścieniowe), leki neuroleptyczne: nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe i zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego (działanie addycyjne).
- Kortykosteroidy, tetrakozaktyd: osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego (zatrzymanie sodu i wody spowodowane przez kortykosteroidy).

- Inne leki przeciwnadciśnieniowe: stosowanie innych produktów leczniczych o działaniu przeciwnadciśnieniowym z peryndoprylem/indapamidem może powodować dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi.

<u>*Związane z peryndoprylem:*</u>

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane:
- Leki moczopędne oszczędzające potas (spironolakton, triamteren, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym), sole potasu: inhibitory ACE zmniejszają indukowaną przez leki moczopędne utratę potasu. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren czy amiloryd), produkty uzupełniające potas i zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą powodować znaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy (potencjalnie śmiertelne). Jeśli wskazane jest ich jednoczesne stosowanie z powodu udokumentowanej hipokaliemii, należy je stosować z zachowaniem ostrożności i często oznaczać stężenie potasu w surowicy oraz wykonywać badanie EKG.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności:
- Leki przeciwcukrzycowe (insulina, sulfonamidy hipoglikemizujące): zgłaszano w przypadku kaptoprylu i enalaprylu.
  U pacjentów z cukrzycą, otrzymujących insulinę lub sulfonamidy hipoglikemizujące, stosowanie inhibitorów ACE może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi. Epizody hipoglikemii występują bardzo rzadko (poprawa tolerancji glukozy, a w rezultacie zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę).

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności:
- Allopurynol, leki cytostatyczne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie lub prokainamid: jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia leukopenii.
- Leki znieczulające: inhibitory ACE mogą nasilać działanie hipotensyjne niektórych leków znieczulających.
- Leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe): wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może powodować odwodnienie oraz stwarzać ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia peryndoprylem.
- Złoto: w rzadkich przypadkach, u pacjentów przyjmujących preparaty złota w iniekcjach (aurotiojabłczan sodu), leczonych jednocześnie inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano reakcje przypominające objawy występujące po podaniu azotanów (*nitritoid reaction*), obejmujące zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie.

<u>*Związane indapamidem:*</u>

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności:
- Leki wywołujące *torsade de pointes*: w związku z ryzykiem hipokaliemii, należy zachować ostrożność stosując indapamid jednocześnie z produktami leczniczymi, które powodują *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 (chlorpromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), butyrofenony (droperydol, haloperydol), inne neuroleptyki (pimozyd), inne substancje, takie jak beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, moksyfloksacyna, pentamidyna, sparfloksacyna, winkamina podawana dożylnie, metadon, astamizol, terfenadyna. Należy zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii, a w razie potrzeby podjąć działanie mające na celu jej skorygowanie; należy też kontrolować odstęp QT elektrokardiogramu.

- Leki zmniejszające stężenie potasu: amfoterycyna B (podawana dożylnie), glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy (podawane ogólnie), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu drażniącym na jelita: zwiększone ryzyko wystąpienia małego stężenia potasu (działanie addycyjne). Należy kontrolować stężenie potasu, a w razie potrzeby je korygować, szczególnie podczas równoczesnego leczenia preparatami naparstnicy.
  Należy stosować leki przeczyszczające inne niż te, które działają drażniąco na jelita.
- Glikozydy nasercowe: niskie stężenie potasu zwiększa ryzyko związane z toksycznym działaniem glikozydów nasercowych. Należy okresowo kontrolować stężenie potasu i zapis EKG, a gdy to konieczne, ponownie przeanalizować sposób leczenia pacjenta.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności:
- Metformina: może wystąpić kwasica mleczanowa związana ze stosowaniem metforminy, spowodowana czynnościową niewydolnością nerek związaną z przyjmowaniem leków moczopędnych, szczególnie pętlowych. Nie należy stosować metforminy, gdy stężenie kreatyniny w osoczu przekracza 15 mg/l (135 µmol/1) u mężczyzn, a 12 mg/l (110 µmol/l) u kobiet.
- Środki kontrastujące zawierające jod: w przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, szczególnie wówczas, gdy stosowane są duże dawki środków kontrastujących zawierających jod. Przed zastosowaniem środka kontrastującego zawierającego jod należy odpowiednio nawodnić pacjenta.
- Wapń (sole): ryzyko wystąpienia zwiększonego stężenia wapnia w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.
- Cyklosporyna: ryzyko wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny bez zmiany stężenia cyklosporyny w surowicy, nawet przy braku niedoborów wody czy elektrolitów.

4.6 Wpływ na płodność, ciąże i laktację

Biorąc pod uwagę wpływ, jaki poszczególne substancje czynne zawarte w produkcie Romapal wywierają na ciążę i laktację, nie jest on zalecany do stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Produkt Romapal jest przeciwwskazany do stosowania podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Produkt Romapal jest przeciwwskazany podczas laktacji. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Romapal biorąc pod uwagę to, jak ważne jest leczenie dla matki.

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 dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia tego ryzyka. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne sposoby leczenia nadciśnienia tętniczego mające ustalone profile bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży.
W przypadku stwierdzenia ciąży należy niezwłocznie przerwać stosowanie inhibitorów ACE i jeśli jest to właściwe, rozpocząć alternatywną terapię
Stwierdzono, że narażenie na działanie inhibitorów ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje uszkodzenie płodu (upośledzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i działa toksycznie na noworodki (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na działanie inhibitorów ACE w okresie od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultrasonograficzna ocena czynności nerek oraz budowy czaszki.
Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, powinny być starannie obserwowane ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Związane z indapamidem:

Dłuższe narażenie na działanie leków tiazydowych w trzecim trymetrze ciąży może zmniejszać objętość osocza u matki oraz przepływ krwi przez macicę i łożysko, co może powodować niedokrwienie łożyskowo-płodowe oraz opóźnienie rozwoju płodu. Zgłaszano też rzadkie przypadki hipoglikemii i małopłytkowości u noworodków, które narażone były na działanie tych leków tuż przed terminu porodu.

Laktacja:

Produkt Romapal jest przeciwwskazany podczas laktacji.

Związane z peryndoprylem:

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania go w tym okresie; należy zastosować alternatywne sposoby leczenia o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, szczególnie w przypadku, gdy karmione dziecko jest wcześniakiem lub noworodkiem.

Związane z indapamidem:

Indapamid przenika do mleka matki. Indapamid jest bardzo podobny do tiazydowych leków moczopędnych, których stosowanie w okresie karmienia piersią było związane ze zmniejszeniem, a nawet zahamowaniem wydzielania mleka. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów, hipokaliemia i żółtaczka jąder podstawy mózgu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn

Związane z peryndoprylem, indapamidem i produktem Romapal:
Żadna z dwóch substancji czynnych, ani stosowana osobno, ani w połączeniu takim jak w produkcie Romapal, nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn, jednak u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane ze zmniejszonym ciśnieniem tętniczym, szczególnie na początku leczenia i po zastosowaniu dodatkowego leku przeciwnadciśnieniowego.

W takiej sytuacji zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych może być upośledzona.

4.8 Działania niepożądane

Stosowanie peryndoprylu hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron i może zmniejszać utratę potasu powodowaną przez indapamid.
Hipokaliemia (stężenie potasu < 3,4 mmol/l) występuje u 2% pacjentów leczonych preparatem złożonym peryndoprylu i indapamidu.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które obserwowano podczas leczenia. Uszeregowano je stosując następujące kryteria częstości występowania:
Bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100, < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000, < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000, < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Grupa wg klasyfikacji układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nie znana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Trombocytopenia, leukopenia/ neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna – Niedokrwistość (patrz punkt 4.4) była zgłaszana u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE w specyficznych okolicznościach (u pacjentów po przeszczepie nerki, pacjentów poddawanych hemodializie)	
Zaburzenia psychiczne			Zaburzenia nastroju lub snu			
Zaburzenia układu nerwowego		Parestezje, bóle głowy, astenia, zawroty głowy pochodzenia centralnego i obwodowego			Stan splątania	
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia				
Zaburzenia ucha i błędnika		Szum w uszach				
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze, w tym ortostatyczne (patrz punkt 4.4)				
Zaburzenia serca					Zaburzenia rytmu, w tym rzadkoskurcz, częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków, dławica piersiowa i zawał mięśnia sercowego prawdopodobnie wtórnie do hipotonii u pacjentów z grup wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE zgłaszano suchy kaszel.	Skurcz oskrzeli		Eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie błony śluzowej nosa	

		Charakteryzuje go uporczywość i ustępowanie po odstawieniu leczenia. W razie wystąpienia tego objawu, w diagnostyce różnicowej uwzględnić etiologię jatrogenną. Duszność.				
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcia, suchość w ustach, nudności, ból w nadbrzuszu, jadłowstręt, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka.			Zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	W przypadku niewydolności wątroby może wystąpić encefalopatia wątrobowa (patrz punkty 4.3 i 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd, plamisto-grudkowe wykwity skórne	- Obrzęk naczynioru-chowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4). - Reakcje nadwrażli-wości, głównie skórne, u pacjentów ze skłonnością do reakcji alergicznych i astmaty-cznych. - Plamica, możliwe nasilenie		Rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona. Zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)	

			obecnego już wcześniej ostrego, uogólnionego tocznia rumieniowa-tego.			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Kurcze mięśni				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Niewydolność nerek		Ostra niewydolność nerek	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Impotencja			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia	Pocenie się			

Badania diagnostyczne:

- Niedobór potasu ze szczególnie znacznym zmniejszeniem stężenia potasu u pacjentów z niektórych grup ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Zmniejszone stężenie sodu z hipowolemią, powodujące odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne.
- Zwiększenie stężenia kwasu moczowego i glukozy we krwi.
- Nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, przemijające po przerwaniu leczenia. Występuje częściej u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, nadciśnieniem tętniczym leczonym lekami moczopędnymi, niewydolnością nerek.
- Zwiększone stężenie potasu, zwykle przemijające.

Rzadko: Zwiększone stężenia wapnia w osoczu.

4.9 Przedawkowanie

Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, niekiedy z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, kurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, stanem splątania, skąpomoczem mogącym prowadzić do bezmoczu (z powodu hipowolemii). Mogą wystąpić zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (hiponatremia, hipokaliemia).
Pierwsze czynności, jakie należy podjąć, to szybkie usunięcie przyjętego produktu poprzez zastosowanie płukania żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego. Następnie, w warunkach specjalistycznej opieki medycznej, należy uzupełniać niedobory wody i elektrolitów, aż powrócą do wartości prawidłowych. W przypadku wystąpienia znacznego niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach, z głową znajdującą się niżej niż pozostała część ciała. Jeśli to konieczne, należy podać dożylnie, w postaci infuzji, izotoniczny roztwór chlorku sodu lub zastosować inny sposób zwiększenia objętości krwi krążącej.
Peryndoprylat, który jest czynnym metabolitem peryndoprylu, może być usuwany poprzez dializę (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: peryndopryl i leki moczopędne, kod ATC: C09BA04

Romapal jest produktem złożonym składającym się z soli tert-butyloaminowej peryndoprylu (inhibitora konwertazy angiotensyny) i indapamidu (chlorosulfamoilowego leku moczopędnego). Jego właściwości farmakologiczne wywodzą się z odrębnych właściwości obu składników osobno, oraz właściwości wynikających z addytywnego efektu synergicznego związanego z ich jednoczesnym podaniem.

Mechanizm działania farmakologicznego

Związany z produktem Romapal
Produkt Romapal charakteryzuje addytywny synergizm działania przeciwnadciśnieniowego obu jego składników.

Związany z peryndoprylem
Peryndopryl jest inhibitorem konwertazy angiotensyny (inhibitorem ACE) – enzymu, który przekształca angiotensynę I w angiotensynę II (substancję kurczącą naczynia). Dodatkowo, enzym ten pobudza wydzielanie aldosteronu w korze nadnerczy oraz pobudza rozkład bradykininy (substancji rozszerzającej naczynia) do nieczynnych heptapeptydów.
Skutkiem tego 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 wody i elektrolitów czy odruchowej tachykardii (w długotrwałym leczeniu),

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

Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity są nieaktywne.
Peryndopryl zmniejsza pracę mięśnia sercowego poprzez:
- działanie rozszerzające naczynia żylne, prawdopodobnie na drodze modyfikacji metabolizmu prostaglandyn: zmniejsza obciążenie wstępne (preload),
- zmniejszanie całkowitego oporu obwodowego: zmniejsza obciążenie następcze (afterload).

W badaniach przeprowadzonych u pacjentów z niewydolnością serca stwierdzono:
- zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory,
- zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego,
- zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego,
- zwiększenie regionalnego przepływu krwi przez mięśnie.

Poprawie uległy również wyniki testu wysiłkowego.

Związane z indapamidem
Indapamid jest pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym, o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do tiazydowych leków moczopędnych. Hamuje wchłanianie zwrotne sodu w części korowej nerek. Zwiększa wydalanie sodu i chlorków w moczu, oraz w mniejszym stopniu wydalanie potasu i magnezu, dzięki czemu zwiększa wytwarzanie moczu i działa przeciwnadciśnieniowo.

Charakterystyka działania przeciwnadciśnieniowego

Związana z produktem Romapal
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od ich wieku, preparat złożony peryndoprylu i indapamidu wywiera zależne od dawki działanie zmniejszające skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej. Działanie to utrzymuje się przez 24 godziny. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego uzyskuje się po mniej niż miesiącu leczenia; nie występuje przy tym zjawisko tachyfilaksji. Przerwanie leczenia nie powoduje wystąpienia efektu odbicia.
W trakcie badań klinicznych jednoczesne podawania peryndoprylu i indapamidu powodowało wystąpienie efektu przeciwnadciśnieniowego o charakterze synergicznym w stosunku do działania poszczególnych składników osobno.
Nie zbadano wpływu produktu Romapal zawierającego małe dawki substancji czynnych na chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie PICXEL, przeprowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i grupy kontrolnej otrzymującej leczenie aktywnie, porównywano przy pomocy badania echokardiograficznego wpływ na przerost lewej komory serca leczenia skojarzonego peryndoprylem i indapamidem z monoterapią enalaprylem.

W badaniu PICXEL pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca (zdefiniowanym jako wskaźnik masy lewej komory serca, LVMI, > 120 g/m^2 u mężczyzn i > 100 g/m^2 u kobiet) zostali losowo włączeni do grupy przyjmującej 2 mg peryndoprylu i 0,625 mg indapamidu, lub do grupy otrzymującej 10 mg enalaprylu (dawkowanie - raz na dobę; czas trwania leczenia - rok). Dawki dostosowywano w oparciu o wartość ciśnienia tętniczego do maksymalnie 8 mg peryndoprylu i 2,5 mg indapamidu lub 40 mg enalaprylu (raz na dobę). Tylko 34% pacjentów leczonych było do końca badania dawką 2 mg peryndoprylu i 0,625 mg indapamidu (w grupie enalaprylu: 20% dawką 10 mg). Na końcu badania wskaźnik LVMI zmalał znamiennie bardziej w grupie otrzymującej peryndopryl i indapamid (-10,1 g/m^2), niż w grupie leczonej enalaprylem (-1,1 g/m^2) w całej populacji zrandomizowanych pacjentów. Różnica pomiędzy grupami w zakresie zmiany LVMI wyniosła -8,3 (95% CI (-11,5, -5,0), p < 0,0001).
Znaczniejsze obniżenie wskaźnika LVMI uzyskano stosując większe dawki peryndoprylu i indapamidu niż te, które zawarte są w produkcie Romapal.
W zrandomizowanej populacji, szacowane średnie różnice w wartościach ciśnienia tętniczego pomiędzy grupami, wynosiły: -5,8 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p < 0,0001) dla ciśnienia skurczowego i -2,3 mmHg (95% CI (-3,6, -0,9), p < 0,0004) dla ciśnienia rozkurczowego (na korzyść grupy przyjmującej peryndopryl i indapamid).

Związana z peryndoprylem
Peryndopryl działa we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwuje się zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej. Działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu pojedynczej dawki osiąga maksimum między czwartą a szóstą godziną od podania i utrzymuje się przez 24 godziny. Po 24 godzinach znaczna część (ok. 80%) konwertazy angiotensyny jest nadal zablokowana.
U pacjentów reagujących na leczenie, normalizacja ciśnienia tętniczego osiągana jest już po jednym miesiącu leczenia i utrzymuje się bez występowania zjawiska tachyfilaksji.
Zaprzestanie leczenia nie wywiera efektu odbicia (szybkiego zwiększenia ciśnienia tętniczego)
Peryndopryl ma właściwości rozszerzające naczynia i przywraca elastyczność głównych pni tętniczych. Koryguje również zmiany histomorfometryczne w tętnicach oporowych i zmniejsza przerost lewej komory serca.
Dodanie, w razie potrzeby, tiazydowego leku moczopędnego prowadzi do addytywnego efektu synergistycznego.
Połączenie inhibitora ACE z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza ryzyko hipokaliemii związanej ze stosowaniem samego leku moczopędnego.

Związana z indapamidem
Indapamid stosowany w monoterapii wywiera działanie przeciwnadciśnieniowe, które utrzymuje się przez 24 godziny. Występuje ono po dawkach, przy których działanie moczopędne jest minimalne. Działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu jest proporcjonalne do poprawy podatności tętnic oraz zmniejszenia całkowitego i tętniczkowego obwodowego oporu naczyniowego.
Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.
Zwiększenie dawki tiazydowego lub tiazydopodobnego leku moczopędnego nie zwiększa działania przeciwnadciśnieniowego, osiąga ono *plateau*, natomiast nasilają się działania niepożądane. Jeśli leczenie jest nieskuteczne, nie należy zwiększać dawki.
Ponadto wykazano, że w leczeniu długo-, średnio- i krótkookresowym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym indapamid:

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Związane z peryndoprylem
Po podaniu doustnym peryndopryl wchłania się szybko z przewodu pokarmowego i w ciągu 1 godziny osiąga maksymalne stężenie.
Okres półtrwania peryndoprylu wynosi 1 godzinę.
Peryndopryl jest prolekiem: 27% podanego peryndoprylu dociera do krwiobiegu w postaci czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Poza czynnym metabolitem, peryndoprylatem, z peryndoprylu powstaje również 5 innych metabolitów, które są nieaktywne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągane w ciągu 3-4 godzin.
Spożycie pokarmu zmniejsza przekształcanie peryndoprylu w peryndoprylat, a w związku z tym również jego dostępność biologiczną; sól tert-butyloaminową peryndoprylu należy przyjmować 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 związania z białkami osocza wynosi 20% (głównie z enzymem konwertazy angiotensyny) i jest zależny od stężenia.
Peryndoprylat jest wydalany z moczem, 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 czy nerek. W przypadku niewydolności nerek konieczne jest dostosowanie dawki w zależności od stopnia niewydolności (klirensu kreatyniny).
Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.
Właściwości farmakokinetyczne peryndoprylatu ulegają zmianie u pacjentów z marskością wątroby - klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę.
Jednak ilość powstającego peryndoprylatu nie zmniejsza się, dlatego nie jest konieczna zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Związane z indapamidem
Indapamid jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego.
Maksymalne stężenie w osoczu osiąga u ludzi około godzinę po przyjęciu doustnym produktu.
Wiązanie z białkami osocza wynosi 79%.
Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Podawanie wielokrotne nie powoduje kumulacji. Eliminowany jest głównie z moczem (70% dawki) i kałem (22% dawki), w postaci nieczynnych metabolitów.
U pacjentów z niewydolnością nerek właściwości farmakokinetyczne nie ulegają zmianie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność produktu Romapal jest nieznacznie większa, niż toksyczność jego składników.
U szczurów objawy nerkowe nie wydają się ulegać nasileniu. Jednak produkt złożony powoduje wystąpienie żołądkowo-jelitowych objawów toksyczności u psów, a u szczurów objawy toksyczności dla matek wydają się być bardziej nasilone (w porównaniu z peryndoprylem).
Powyższe działania niepożądane odnotowano jednak podczas stosowania dawek pozwalających zachować duży margines bezpieczeństwa, w stosunku do dawek terapeutycznych.
Badania przedkliniczne, przeprowadzone oddzielnie dla peryndoprylu i indapamidu, nie wykazały, by substancje te działały potencjalnie genotoksycznie, rakotwórczo czy teratogennie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25˚C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium.
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 500 tabletek w tekturowym pudełku..

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Galex d.d.
Tišinska ulica 29g
9000 Murska Sobota
Słowenia

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

17737

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

20.01.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.01.2011 r.