

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PRENIX, 2 mg + 0,625 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 1,669 mg peryndoprylu, co odpowiada 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*) oraz 0,625 mg indapamidu (*Indapamidum*).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe, podługne tabletki z wytłoczoną linią podziału po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Doustnie.

Zazwyczaj 1 tabletka powlekana produktu PRENIX na dobę jako pojedyncza dawka, najlepiej przyjmowana rano przed posiłkiem. Jeżeli nie uzyska się kontroli nad ciśnieniem krwi po jednym miesiącu leczenia, dawkę można podwoić.

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)

Leczenie należy rozpocząć od zwykłej dawki, jednej tabletki produktu PRENIX raz na dobę.

Pacjenci z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4)

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

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30–60 ml/min) maksymalna dawka powinna wynosić 1 tabletkę produktu PRENIX na dobę.

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

Zazwyczaj stosowana kontrola leczenia dotyczy częstego badania stężenia kreatyniny i potasu.

Pacjenci z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)

W ciężkiej niewydolności wątroby leczenie jest przeciwwskazane.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Dzieci i młodzież

PRENIX nie powinien być stosowany u dzieci oraz młodzieży z powodu nieustalonej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania peryndoprylu, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z peryndoprylem:

- nadwrażliwość na peryndopryl lub inne inhibitory ACE;
- obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quincke'go) 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 inne sulfonamidy;
- ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min);
- encefalopatia wątrobową;
- ciężka niewydolność wątroby;
- hipokaliemia;
- ogólną zasadą jest, by nie kojarzyć tego produktu z lekami nie wykazującymi działania przeciwaritmicznego powodującymi *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5);
- laktacja (patrz punkt 4.6).

Związane z produktem PRENIX:

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Z powodu braku wystarczającego doświadczenia dotyczącego leczenia, produktu PRENIX 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 produktu złożonego zawierającego peryndopryl i indapamid (patrz punkt 4.5).

Związane z peryndoprylem

Neutropenia lub agranulocytoza

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE donoszono o wystąpieniu neutropenii lub agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, u których stosuje się leczenie lekiem immunosupresyjnym, leczenie allopurynolem lub prokainamidem, lub u których występują połączone czynniki powodujące powikłania, zwłaszcza jeśli występowało wcześniej zaburzenie czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się poważne zakażenia, które w kilku przypadkach nie odpowiadały na intensywną terapię antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, doradza się okresowe monitorowanie liczby białych krwinek, a pacjentów należy poinformować o zgłaszaniu jakichkolwiek objawów zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym peryndoprylem. Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w jakimkolwiek okresie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać leczenie peryndoprylem oraz wdrożyć odpowiednie monitorowanie, aby zapewnić całkowite i trwałe 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 krtani może być śmiertelny. 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 aktywność esterazy C1 była prawidłowa. 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 diagnostyki różnicowej pacjentów, zgłaszających ból brzucha.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

U pacjentów przyjmujących 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 inhibitora ACE, jak i leczenia odczulającego, reakcji tych można jednak uniknąć, odstawiając inhibitory 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 czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

Pacjenci hemodializowani

U pacjentów dializowanych z użyciem błon dializacyjnych o dużym współczynniku przepuszczalności (np. AN 69®) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, donoszono o występowaniu reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub innej grupy 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

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Związane z indapamidem

W przypadkach zaburzenia czynności wątroby tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować wystąpienie encefalopatii wątrobowej. W razie wystąpienia objawów encefalopatii wątrobowej należy natychmiast przerwać leczenie lekami moczopędnymi.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8) odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło. Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwać terapię. Jeśli ponowne podanie leku moczopędnego jest uznane za konieczne, zaleca się ochronę powierzchni narażonych na działanie słońca lub sztucznych promieni UVA.

Zalecane środki ostrożności

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

Niewydolność nerek

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

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

U tych pacjentów, w ramach podstawowej kontroli medycznej, należy okresowo oceniać stężenie potasu i kreatyniny po 2 tygodniach leczenia, a następnie co 2 miesiące podczas całego leczenia.

Niewydolność nerek była zgłaszana głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub z chorobą podstawową nerek, włączając zwężenie tętnicy nerkowej.

W przypadku obustronnego zwężenia tętnicy nerkowej lub jednej czynnej nerki, zazwyczaj nie zaleca się stosowania produktu PRENIX.

Niedociśnienie tętnicze i niedobory wody oraz elektrolitów

Istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego w przypadkach wcześniejszego niedoboru sodu (zwłaszcza u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Dlatego należy regularnie oceniać, czy nie występują objawy kliniczne niedoboru wody i elektrolitów, mogące się pojawić w przypadku współistniejących wymiotów lub biegunki.

U takich pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu.

Znaczne niedociśnienie tętnicze może wymagać zastosowania dożylnego wlewu izotonicznego roztworu soli.

Przemijające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po ustabilizowaniu się dostatecznej objętości krwi i ciśnienia tętniczego, można ponownie rozpocząć leczenie mniejszą dawką lub tylko jednym ze składników.

Stężenie potasu

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

Substancje pomocnicze

Produkt PRENIX 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

U pacjentów leczonych inhibitorami 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 inhibitorami ACE jest nadal preferowane, należy rozważyć możliwość jego kontynuacji.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i tolerancji peryndoprylu w monoterapii i w skojarzeniu u dzieci.

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

Wyraźna stymulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron jest obserwowana podczas znacznej utraty soli i wody (ściśła dieta ubogosodowa lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów z początkowo niskim ciśnieniem tętniczym, u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, 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 i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, wskazujące na czynnościową niewydolność nerek. Niekiedy może mieć ona ostry początek, choć występuje rzadko i w różnych momentach leczenia.

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z rozpoznaną miażdżycą

Ryzyko niedociśnienia występuje u wszystkich pacjentów, jednak szczególną ostrożność należy zachować u osób z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, rozpoczynając leczenie od małych dawek.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

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

Jeżeli PRENIX został przepisany pacjentom z rozpoznanym lub podejrzanym zwężeniem tętnicy nerkowej, leczenie należy rozpoczynać w szpitalu od małych dawek. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu, ponieważ u niektórych pacjentów rozwijała się czynnościowa niewydolność nerek, ustępująca po zaprzestaniu leczenia.

Inne grupy ryzyka

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) oraz u pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu), leczenie powinno zaczynać się pod ścisłą kontrolą lekarską od mniejszej dawki początkowej. Nie należy przerywać leczenia β -adrenolitykiem u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym: inhibitor ACE należy dołączyć do leku β -adrenolitycznego.

Pacjenci z cukrzycą

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

Różnice etniczne

Tak jak w przypadku innych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę peryndopryl jest widocznie mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem małej aktywności reninowej osocza.

Niedokrwistość

Obserwowano występowanie niedokrwistości u pacjentów po przebytej transplantacji nerki lub poddawanych dializie. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny jest bardziej wyraźne, gdy początkowe wartości były duże. Ten efekt nie wydaje się zależny od dawki, ale może być związany z mechanizmem działania inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny jest nieznaczne, występuje między 1. a 6. miesiącem leczenia, po czym utrzymuje się na stałym poziomie. Objaw ten jest odwracalny po zaprzestaniu leczenia. Leczenie można kontynuować, gdy są wykonywane regularne badania hematologiczne.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować niedociśnienie tętnicze w przypadku znieczulenia, zwłaszcza, gdy środek znieczulający ma właściwości hipotensyjne. Jeśli możliwe, zaleca się przerwać leczenie długo działającymi inhibitorami konwertazy, takimi jak peryndopryl, na dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa

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

Zaburzenia czynności wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) do śmierci. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka cholestatyczna lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów w trakcie stosowania inhibitorów ACE, w tym peryndoprylu, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70 lat), cukrzyca, współistniejące zaburzenia, zwłaszcza odwodnienie, ostra dekompensacja serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub zamienników soli zawierających potas, a także przyjmowanie innych produktów leczniczych powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować poważne, czasami kończące się zgonem arytmie. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych preparatów uważa się za właściwe, zaleca się ostrożność i częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Związane z indapamidem

Równowaga wodno-elektrolitowa

Stężenie sodu

Należy je badać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Wszystkie leki moczopędne mogą powodować poważne w skutkach zmniejszenie stężenia sodu.

Zmniejszenie stężenia sodu może być początkowo bezobjawowe, dlatego niezbędna jest regularna kontrola. 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

Utrata potasu z hipokaliemią stanowi poważne ryzyko związane z tiazydowymi lekami moczopędnymi oraz lekami moczopędnymi podobnymi do tiazydowych. Należy zapobiegać ryzyku wystąpienia zmniejszonych stężeń potasu (<3,4 mmol/l) w niektórych grupach 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 poważnych zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsade de pointes*, które mogą zakończyć się zgonem.

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

Stężenie wapnia

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

Znaczne zwiększenie stężenia wapnia może być związane z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc. W takich przypadkach leczenie należy przerwać przed badaniem czynności przytarczyc.

Stężenie glukozy we krwi

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 napadów dny moczanowej.

Czynność nerek a leki moczopędne

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu (stężenie kreatyniny mniejsze lub zbliżone do 25 mg/l, tj. 220 $\mu\text{mol/l}$ u dorosłych).

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

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

przy czym:

- wiek wyrażony w latach
- masa ciała w kg
- stężenie kreatyniny w osoczu w $\mu\text{mol/l}$

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

Hipowolemia związana z utratą sodu i wody spowodowaną przez lek moczopędny na początku leczenia, powoduje zmniejszenie 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 ich niewydolność.

Sportowcy

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 jest zalecane stosowanie mieszaniny 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 oraz czynności nerek i w razie konieczności dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym duże dawki kwasu acetylosalicylowego: jeśli inhibitory ACE są podawane jednocześnie z NLPZ (np. kwas acetylosalicylowy w dawkach 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. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego stosowania, a następnie okresowo.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

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

Związane z peryndoprylem

Jednoczesne stosowanie niezalecane

- Leki moczopędne oszczędzające potas (spironolakton, triamteren, w monoterapii lub w skojarzeniu), sole potasu: inhibitory konwertazy angiotensyny zmniejszają indukowaną przez leki moczopędne utratę potasu. Leki moczopędne oszczędzające potas, np. spironolakton, triamteren czy amilorid, oraz sole potasu 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 inhibitora 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

- Allopurynol, leki cytostatyczne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie lub prokainamid - jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może zwiększać ryzyko 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 niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia peryndoprylem.
- Sole złota - rzadko donoszono o reakcjach przypominających objawy jak po podaniu azotanów (nitritoid reactions) - zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie, u pacjentów leczonych preparatami złota (aurotiojabłczan sodu) we wstrzyknięciach 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 przeciwwarytmiczne klasy I A (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid); leki przeciwwarytmiczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol); niektóre leki neuroleptyczne (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), butyrofenony (droperydol, haloperydol), inne neuroleptyki (pimozyd); inne substancje, takie jak beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparfloksacyna, 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 przekracza 15 mg/l (135 μ mol/l) u mężczyzn i 12 mg/l (110 μ mol/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 hiperkalcemii w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.
- Cyklosporyna - ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny bez zmian stężenia cyklosporyny w surowicy, nawet przy braku niedoborów wody i elektrolitów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ze względu na wpływ składników preparatu złożonego na ciążę i laktację, nie zaleca się stosowania produktu PRENIX podczas pierwszego trymestru ciąży. PRENIX jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

PRENIX jest przeciwwskazany podczas laktacji. Należy zdecydować, czy przerwać karmienie piersią czy podawanie produktu PRENIX, biorąc pod uwagę znaczenie terapii dla matki.

Ciąża

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).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można 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 przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitory 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 także punkt 5.3).

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

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

Związane z indapamidem

Przedłużone narażenie 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 małopłytkowości u noworodków, które były narażone w okresie okołoporodowym.

Laktacja

PRENIX jest przeciwwskazany podczas laktacji.

Związane z peryndoprylem

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu PRENIX, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

Związane z indapamidem

Indapamid przenika do mleka kobiecego. Indapamid jest podobny do tiazydowych leków moczopędnych, których stosowanie w okresie karmienia piersią było powiązane 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 i obsługiwanie maszyn

Związane z peryndoprylem, indapamidem i produktem PRENIX

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

4.8 Działania niepożądane

Stosowanie peryndoprylu hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, powodując zmniejszenie utraty potasu wywołanej indapamidem. Hipokaliemia (stężenie potasu $<3,4$ mmol/l) wystąpiła u 2% pacjentów leczonych produktem PRENIX.

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, osłabienie, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Bardzo rzadko: splątanie.

Nieznana częstość: omdlenie.

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: szum uszny.

Zaburzenia naczyniowe

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).

Nieznana częstość: torsade de pointes (potencjalnie śmiertelne), patrz punkty 4.4 i 4.5.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: podczas leczenia inhibitorami ACE obserwowano suchy, uporczywy kaszel, który ustępuje bez leczenia po odstawieniu produktu. 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: zaparcie, suchosc błony śluzowej jamy ustnej, nudności, bóle w nadbrzuszu, jadłowstręt, wymioty, bóle brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, świąd, wykwity grudkowo-plamkowe.

Niezbyt często:

- obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4).
- reakcje nadwrażliwości, głównie skórne u pacjentów predysponowanych do reakcji alergicznych i astmatycznych.
- plamica.

Możliwe nasilenie objawów rozpoznanego wcześniej ostrego toczenia rumieniowatego uogólnionego.

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozpływna 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: osłabienie.

Niezbyt często: pocenie się.

Badania diagnostyczne

Nieznana częstość:

- wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- zwiększone stężenia glukozy i kwasu moczowego we krwi podczas leczenia.
- zwiększone aktywności enzymów wątrobowych.
- 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.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hiperkalcemia.

Nieznana częstość:

- utrata potasu z hipokaliemią, o szczególnie ciężkim przebiegu u pewnych pacjentów z grup dużego ryzyka (patrz punkt 4.4).
- zwiększone stężenia potasu, zazwyczaj przemijające.
- hiponatremia z hipowolemią powodująca odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne.

4.9 Przedawkowanie

Najbardziej prawdopodobnym objawem po przedawkowaniu jest niedociśnienie tętnicze, niekiedy z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, bolesnymi skurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, stanem splątania lub 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 znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego należy ułożyć pacjenta na plecach z głową umieszczoną niżej. Jeżeli konieczne, należy podać dożylnie izotoniczny roztwór chlorku sodu lub w inny sposób uzupełnić niedobory płynów. Peryndoprylat, będący czynnym metabolitem peryndoprylu, może być usuwany przez dializę (patrz: punkt 5.2).

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: peryndopryl i leki moczopędne.
Kod ATC: C09BA04.

PRENIX jest produktem złożonym z soli tert-butyloaminowej peryndoprylu - inhibitora konwertazy angiotensyny i indapamidu - chlorosulfamoidowego leku moczopędnego. Jego właściwości farmakologiczne wywodzą się z odrębnych właściwości obu składników oraz właściwości wynikających z addytywnego efektu synergicznego.

Mechanizm działania farmakologicznego

Związany z produktem PRENIX

Produkt PRENIX wykorzystuje addytywny synergizm działania przeciwnadciśnieniowego obu składników.

Związany z peryndoprylem

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitor ACE). Enzym ten 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 oporu obwodowego, zwłaszcza w łożysku naczyniowym mięśni i w nerkach, bez towarzyszącego zatrzymania sodu i wody oraz odruchowej tachykardii (w długotrwałym leczeniu).

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 przez:

- działanie rozszerzające naczynia żyłne, prawdopodobnie na drodze modyfikacji metabolizmu prostaglandyn: zmniejsza obciążenie wstępne (preload);
- zmniejszenie oporu obwodowego: zmniejsza obciążenie następne (afterload).

Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały:

- zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory;
- zmniejszenie oporu obwodowego;
- zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego;
- zwiększenie całkowitych 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 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

Związana z produktem PRENIX

U pacjentów z nadciśnieniem, niezależnie od wieku, PRENIX wywołuje zależne od dawki działanie obniżające ciśnienie tętnicze zarówno skurczowe jak i rozkurczowe, w pozycji leżącej i stojącej. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymuje się 24 godziny. Obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskiwane jest po okresie krótszym niż miesiąc, bez zjawiska tachyfilaksji. Zakończenie leczenia nie powoduje efektu „z odbicia”.

Podczas badań klinicznych obserwowano, że jednoczesne podawanie peryndoprylu i indapamidu powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego typu synergicznego w porównaniu z każdym składnikiem podanym osobno.

Nie ustalono wpływu niskodawkowego produktu złożonego PRENIX na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby kontrolowane aktywnie (PICXEL) oceniało, na podstawie badania echokardiograficznego, wpływ połączenia peryndoprylu i indapamidu na przyrost lewej komory mięśnia serca w porównaniu z monoterapią enalaprylem.

W badaniu PICXEL pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca (definiowanej jako LVMI > 120 g/m² u mężczyzn i > 100 g/m² u kobiet), zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej peryndopryl 2 mg/indapamid 0,625 mg lub enalapryl 10 mg raz na dobę. Obserwacja trwała rok. Dawka leku była dostosowywana w zależności od wartości ciśnienia tętniczego i maksymalnie wynosiła 8 mg peryndoprylu i 2,5 mg indapamidu lub 40 mg enalaprylu raz na dobę. Jedynie 34% pacjentów pozostało na leczeniu dawką peryndoprylu 2 mg/indapamid 0,625 mg (versus 20% pacjentów przyjmujących enalapryl w dawce 10 mg).

Na końcu leczenia wartość LVMI znamienne zmniejszyła się w grupie otrzymującej peryndopryl/indapamid (-10,1 g/m²) w porównaniu z grupą otrzymującą enalapryl (-1,1 g/m²) u wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Różnica między grupami w odniesieniu do zmiany LVMI wynosiła -8,3 [95% CI (-11,5, -5,0), p<0,0001]

Przy wyższych dawkach niż zaakceptowane dla produktu PRENIX i ARIFON KOMBI wpływ na wartość LVMI był większy.

W odniesieniu do ciśnienia tętniczego, ustalone średnie różnice między grupami przyjmującymi peryndopryl/indapamid i enalapryl wynosiły odpowiednio – 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.

Związana z peryndoprylem

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Obserwuje się zmniejszenie 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 nadciśnienia.

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 z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza ryzyko hipokaliemii związanej z samym lekiem moczopędnym.

Związana 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 tętniczkowego oporu naczyń obwodowych.

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 długo-, średnio- i krótkookresowym 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 PRENIX

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

Związane z peryndoprylem

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

Peryndopryl jest prolekiem.

27% podanego peryndoprylu dociera do krwiobiegu w postaci czynnego metabolitu peryndoprylatu.

Oprócz czynnego peryndoprylatu, peryndopryl daje 5 metabolitów, wszystkie są nieczynne.

Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągane w ciągu 3–4 godzin.

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

Wykazano liniową zależność między 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 konwertującym angiotensynę, lecz jest zależny od stężenia.

Peryndoprylat jest wydalany w moczu, a 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 (klirens kreatyniny).

Po podaniu wielokrotnym peryndoprylu w pojedynczej dawce, stan stacjonarny jest osiągany w przybliżeniu po 4 dniach.

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 punkt 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.

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

PRENIX ma nieznacznie większą toksyczność niż jego składniki. U szczurów objawy ze strony nerek nie wydają się bardziej nasilone. Jednakże połączenie powoduje żołądkowo-jelitowe objawy toksyczności u psów, a u szczurów objawy toksyczności dla matek wydają się bardziej nasilone (w porównaniu z peryndoprylem). Nie mniej jednak, te działania niepożądane wykazano przy wielkościach dawek odpowiadających znacznemu marginesowi bezpieczeństwa w porównaniu ze stosowanymi dawkami terapeutycznymi.

Badania przedkliniczne przeprowadzone oddzielnie dla peryndoprylu i indapamidu nie wykazały działania genotoksycznego, karcynogennego i teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Al w saszetce polioester/Al/PE zawierającej środek suszący (żel krzemionkowy), w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawierające 30 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
ul. Annopol 6B
03-236 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10633

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

30.04.2004 r.; 15.12.2008 r.

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