CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Peryl, 8 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 7,092 mg peryndoprylu w postaci soli sodowej (przygotowanej *in situ*) i 6,676 mg peryndoprylu.

Substancja pomocnicza: laktoza bezwodna 121,118 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe do kremowych, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze:
Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Stabilna choroba wieńcowa:
Zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowych u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: do stosowania doustnego.

Zaleca się, by peryndopryl przyjmować raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

Dawkę należy dobrać indywidualnie, do potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.4) i zmian ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na leczenie.

Nie wszystkie sposoby dawkowania są możliwe do uzyskania przy użyciu produktu, którego dotyczy niniejsza Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Nadciśnienie tętnicze:
Peryndopryl można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innych grup.

Zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę, rano.

U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, hipowolemią, z niewyrównaną niewydolnością serca lub z ciężkim nadciśnieniem tętniczym) po podaniu dawki początkowej może wystąpić nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. U takich pacjentów zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 2 mg oraz rozpoczynanie leczenia pod kontrolą lekarza.

Po miesiącu leczenia dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia peryndoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki moczopędne. Zaleca się zachowanie ostrożności, ponieważ u pacjentów z tej grupy mogą występować hipowolemia i (lub) niedobór elektrolitów.

O ile jest to możliwe, stosowanie leku moczopędnego należy przerwać na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można odstawić leku moczopędnego, leczenie peryndoprylem należy rozpocząć od dawki 2 mg. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie peryndoprylu należy ustalić indywidualnie, w oparciu o odpowiedź hipotensyjną. Jeśli okaże się to konieczne, można ponownie zastosować lek moczopędny.

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki 2 mg, którą po miesiącu można w razie konieczności zwiększyć do 4 mg, a następnie do 8 mg, zależnie od czynności nerek (patrz tabela poniżej).

Stabilna choroba wieńcowa:
Leczenie peryndoprylem należy rozpoczynać od dawki 4 mg raz na dobę, którą należy stosować przez dwa tygodnie. Następnie, w zależności od czynności nerek, dawkę należy zwiększyć do 8 mg raz na dobę, o ile dawka 4 mg była dobrze tolerowana.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać peryndopryl w dawce 2 mg raz na dobę przez tydzień, a następnie w dawce 4 mg raz na dobę przez kolejny tydzień. Następnie, w zależności od czynności nerek, dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę (patrz Tabela 1 „Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek"). Dawkę należy zwiększać jedynie wówczas, gdy poprzednia (mniejsza) dawka była dobrze tolerowana.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkowanie należy ustalać w oparciu o klirens kreatyniny, w sposób przedstawiony w tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	**Zalecana dawka**
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg na dobę
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg na dobę
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg, co drugi dzień
Pacjenci hemodializowani*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg w dniu dializy

* Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min. Pacjentom hemodializowanym dawkę należy podać po dializie.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku < 18 lat):
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności peryndoprylu u dzieci i młodzieży. Dlatego stosowanie produktu w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą lub inny inhibitor ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym stosowaniem inhibitora ACE.
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stabilna choroba wieńcowa:
Jeśli podczas pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem wystąpi epizod niestabilnej dławicy piersiowej (niezależnie od jego nasilenia), to przed kontynuowaniem leczenia należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Niedociśnienie tętnicze:
Inhibitory ACE mogą powodować zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, natomiast prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów odwodnionych (np. w następstwie stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializy, biegunki lub wymiotów) i u pacjentów z ciężkim reninozależnym nadciśnieniem tętniczym (patrz punkty 4.5 oraz 4.8). Objawowe niedociśnienie tętnicze obserwowano również u pacjentów z objawową niewydolnością serca (z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez niej). Częściej występuje ono u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, w następstwie stosowania dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, u pacjentów z hiponatremią lub zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko objawowego niedociśnienia, na początku leczenia i podczas zwiększania dawki należy ściśle monitorować (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.8).Powyższe uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć na plecach i, jeżeli to konieczne, podać we wlewie dożylnym roztwór chlorku sodu (0,9%; 9 mg/ml). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie jest przeciwwskazaniem do stosowania kolejnych dawek. Zazwyczaj podawanie leku można kontynuować bez trudności, gdy ciśnienie tętnicze wzrośnie w następstwie zwiększenia objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi, po podaniu peryndoprylu może wystąpić dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Działanie to jest spodziewane i zwykle nie zmusza do przerywania leczenia. Jeśli wystąpią objawy niedociśnienia, konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania peryndoprylu.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa:
Podobnie jak inne inhibitory ACE, peryndopryl należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej lub zwężeniem drogi odpływu z lewej komory występującym w zwężeniu zastawki aortalnej oraz w kardiomiopatii przerostowej).

Zaburzenia czynności nerek:
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) dawkę początkową peryndoprylu należy dostosować do klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2), a kolejne dawki do reakcji pacjenta na leczenie. Okresowa kontrola stężeń potasu i kreatyniny w surowicy stanowi u tych pacjentów element standardowego postępowania medycznego (patrz punkt 4.8).
U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek. W takich sytuacjach obserwowano ostrą, zwykle przemijającą, niewydolność nerek..
U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki, przyjmujących inhibitory ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. Współistnienie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U takich pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarza, od małych dawek, które następnie należy ostrożnie stopniowo zwiększać. Ponieważ stosowanie leków moczopędnych może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia powyższych działań niepożądanych, należy przerwać ich stosowanie i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia peryndoprylem.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez stwierdzonej jawnej choroby naczyń nerkowych, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy, zwykle niewielkie i przemijające, zwłaszcza, gdy peryndopryl był podawany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Ryzyko to jest większe u pacjentów z istniejącymi już wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie podawania leku moczopędnego i (lub) peryndoprylu.

Pacjenci hemodializowani:
U pacjentów dializowanych z użyciem błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności i leczonych jednocześnie inhibitorami ACE, obserwowano reakcje anafilaktoidalne. W tej grupie pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub leku przeciwnadciśnieniowego należącego do innej grupy.

Przeszczepienie nerki:
Brak doświadczenia dotyczącego stosowania peryndoprylu u pacjentów, u których niedawno przeprowadzono przeszczepienie nerki.

Reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy:
U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, zgłaszano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Obrzęk ten może wystąpić w każdym okresie leczenia. W takim przypadku należy natychmiast przerwać leczenie peryndoprylem i odpowiednio kontrolować stan pacjenta do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęki ograniczone do twarzy i warg na ogół mijają bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe mogą być pomocne w złagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy obejmujący krtań może prowadzić do zgonu. W przypadku zajęcia języka, głośni lub krtani, co może powodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast podjąć działania ratunkowe. Mogą one obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymywanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarską aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów, u których w przeszłości wystąpił obrzęk naczynioruchowy niezwiązany z przyjmowaniem inhibitora ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia podczas stosowania inhibitora ACE (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 C1 esterazy był prawidłowy. Obrzęk naczynioruchowy jelit rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego na jamie brzusznej, a jego objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. W diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE należy uwzględnić obrzęk naczynioruchowy jelit.

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, obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Ich wystąpieniu zapobiegano przerywając na pewien czas przyjmowanie inhibitora konwertazy przed kolejnymi zabiegami aferezy.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania:
U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas odczulania (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) obserwowano reakcje anafilaktyczne. U takich pacjentów reakcjom tym można zapobiec, tymczasowo przerywając stosowanie inhibitora ACE, jednak nawracają one po przypadkowym wznowieniu leczenia..

Niewydolność wątroby:
W rzadkich przypadkach, stosowanie inhibitorów ACE było związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się żółtaczką cholestatyczną, prowadzącą do piorunującej martwicy wątroby oraz (czasami) zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest znany. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których występuje żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz poddać ich odpowiedniej obserwacji (patrz punkt 4.8).

Neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość:
U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE obserwowano neutropenię/agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem oraz u pacjentów, u których czynniki te występują łącznie, szczególnie u pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek. U niektórych takich pacjentów rozwijały się ciężkie zakażenia, w pojedynczych przypadkach oporne na intensywne leczenie antybiotykami. U takich pacjentów, w przypadku stosowania peryndoprylu, należy okresowo kontrolować liczbę białych krwinek a także poinformować ich, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączkę).

Rasa:
U pacjentów rasy czarnej inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy niż u pacjentów innych ras. Podobnie jak inne inhibitory ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w leczeniu nadciśnienia u pacjentów rasy czarnej, niż u pacjentów innych ras (prawdopodobnie z powodu częstszego występowania przypadków nadciśnienia niskoreninowego w populacji pacjentów rasy czarnej).

Kaszel:
Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywano występowanie kaszlu. W typowych przypadkach kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy uwzględnić kaszel wywołany przez inhibitor ACE.

Zabiegi chirurgiczne, znieczulenie:
U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może blokować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie peryndoprylem należy przerwać dzień przed zabiegiem

chirurgicznym. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, które mogło rozwinąć się we wspomnianym mechanizmie, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

Hiperkaliemia:
U niektórych pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, w tym peryndopryl, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie się czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzyca, stany współistniejące, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja układu krążenia, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, eplerenonu, triamterenu czy amilorydu), produktów uzupełniających potas lub 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).

Pacjenci z cukrzycą:
U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy uważnie kontrolować stężenie glukozy w surowicy podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Lit:
Na ogół nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i peryndoprylu (patrz punkt 4.5).

Leki moczopędne oszczędzające potas, produkty uzupełniające potas lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas:
Na ogół nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, produktami uzupełniającymi potas lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas (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 zmienić go na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, jeśli to konieczne, zastosować inną metodę leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Substancje pomocnicze:
Z powodu zawartości laktozy ten produkt leczniczy 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

Leki moczopędne:
U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, zwłaszcza, jeśli występują u nich niedobory wody i elektrolitów, na początku leczenia inhibitorem ACE może wystąpić nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia można zmniejszyć przerywając stosowanie leku moczopędnego i (lub) zwiększenie ilości przyjmowanych płynów lub elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia oraz przez zastosowanie niskich i stopniowo zwiększanych dawek peryndoprylu.

Leki moczopędne oszczędzające potas, produkty uzupełniające potas lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas:
Stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostaje prawidłowe, jednak u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), produkty uzupełniające potas lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas, mogą powodować znaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Dlatego nie zaleca się przyjmowania peryndoprylu w skojarzeniu z wyżej wymienionymi produktami (patrz punkt 4.4). Jeżeli jednoczesne stosowanie peryndoprylu z tymi środkami jest wskazane z powodu istniejącej hipokaliemii, należy stosować je ostrożnie, często kontrolując stężenie potasu w surowicy.

Lit:
Opisywano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz nasilenie jego toksycznego działania podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać ryzyko wystąpienia toksycznego działania litu i nasilać już zwiększone ryzyko toksycznego działania litu związane ze stosowaniem go jednocześnie z inhibitorem ACE. Stosowanie peryndoprylu jednocześnie z litem nie jest zalecane, jeśli jednak jest ono konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy w dawce ≥ 3 g na dobę:
Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w dawkach działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i nieselektywnymi NLPZ) może powodować osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Stosowanie inhibitorów ACE jednocześnie z NLPZ 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 osłabioną już wcześniej czynnością nerek. Takie leczenie skojarzone powinno być stosowane z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni; zaleca się kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia, w trakcie oraz po jego zakończeniu..

Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia:
Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać hipotensyjne działanie peryndoprylu. Jednoczesne stosowanie nitrogliceryny i innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia może powodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego.

Leki przeciwcukrzycowe:
Wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy w surowicy z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Wystąpienie tego zjawiska wydaje się być bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, leki znieczulające:
Jednoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może powodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

Sympatykomimetyki:
Sympatykomimetyki mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, beta-adrenolityczne, azotany:
Peryndopryl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (podawanym jako lek przeciwpłytkowy), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitycznymi i (lub) azotanami.

Złoto:
W rzadkich przypadkach, u pacjentów przyjmujących w iniekcjach produkty lecznicze zawierające złoto (np. aurotiojabłaczanu sodu), leczonych jednocześnie inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano reakcje przypominające objawy występujące po podaniu azotanów (*nitritoid reaction*), jak zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

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 po przyjęciu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży są niejednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia tego ryzyka. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować metodę leczenia o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży.
W przypadku stwierdzenia ciąży należy niezwłocznie przerwać stosowanie inhibitorów ACE a w razie konieczności, rozpocząć leczenie alternatywne.

Stwierdzono, że stosowanie inhibitorów ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest toksyczne dla płodu (powoduje pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i dla noworodka (powoduje niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemię) (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. Dzieci, których matki przyjmowały inhibitory ACE, powinny być starannie obserwowane ze względu na możliwość niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja:
Z powodu braku informacji dotyczących stosowania Perylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania go w tym okresie. Należy zastosować inną metodę leczenia, o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, szczególnie, jeśli karmione dziecko jest wcześniakiem lub noworodkiem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Peryl nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, jednak u niektórych pacjentów mogą wystąpić niekiedy reakcje związane z obniżeniem ciśnienia tętniczego, szczególnie na początku leczenia oraz wówczas, gdy produkt stosowany jest jednocześnie z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym.
Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn może być w takich przypadkach upośledzona.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia peryndoprylem obserwowano następujące działania niepożądane, uporządkowane według następującej częstości występowania:

Bardzo często (≥ l/10); często (≥ l/100 do < l/10); niezbyt często (≥ l/1000 do < l/100); rzadko (≥ l/10 000 do < l/1000); bardzo rzadko (< l/10 000); nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			zmniejszenie hematokrytu i stężenia hemoglobiny, małopłytkowość, leukopenia/neutropenia, agranulocytoza lub pancytopenia; u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej zgłaszano przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia psychiczne		zaburzenia nastroju lub snu		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy układowe i nieukładowe, parestezje		splątanie	
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia			
Zaburzenia ucha i błędnika	szumy uszne			
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym		udar mózgu - prawdopodobnie wtórny do nadmiernego spadku ciśnienia tętniczego u pacjentów wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4)	zapalenie naczyń
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu, dławica piersiowa i zawał mięśnia sercowego - prawdopodobnie wtórny do nadmiernego spadku ciśnienia tętniczego u pacjentów wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia układu oddechowego,	kaszel, duszność	skurcz oskrzeli	eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie błony	

klatki piersiowej i śródpiersia			śluzowej nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcia	suchość błony śluzowej jamy ustnej	zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd	obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4)	rumień wielopostaciowy	
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	nadmierna potliwość		

Badania diagnostyczne:
Może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy oraz hiperkaliemia ustępująca po odstawieniu produktu leczniczego, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek, ciężką niewydolnością serca i nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym.
W rzadkich przypadkach zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz stężenia bilirubiny w surowicy.

Badania kliniczne:
W randomizowanej części badania EUROPA odnotowywano jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane. Wystąpiły one u niewielkiej liczby pacjentów: u 16 (0,3%) z 6122 pacjentów przyjmujących peryndopryl oraz u 12 (0,2%) z 6107 pacjentów otrzymujących placebo. W grupie przyjmującej peryndopryl, niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3 pacjentów, a nagłe zatrzymanie akcji serca u 1 pacjenta. W grupie otrzymującej peryndopryl więcej pacjentów zostało wycofanych z badania z powodu kaszlu, niedociśnienia czy innych objawów nietolerancji niż w grupie otrzymującej placebo, odpowiednio 6,0% (n=366) vs 2,1% (n= 129).

4.9 Przedawkowanie

Dostępne dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone.

Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie tętnicze, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Zalecanym postępowaniem w przedawkowaniu jest podanie roztworu 9 mg/ml chlorku sodu (0,9%) w postaci wlewu dożylnego. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji Trendelenburga. Można również podać wlew z angiotensyny II i (lub) dożylnie katecholamin.

Peryndopryl można usunąć z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W bradykardii opornej na leczenie, wskazane jest zastosowanie elektrostymulacji serca. Należy stale monitorować objawy podstawowych czynności życiowych oraz stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny, kod ATC: C09A A04.

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II (ang. Angiotensin Converting Enzyme, ACE). Enzym konwertujący, kinaza, jest egzopeptydazą umożliwiającą przekształcenie angiotensyny I do kurczącej naczynia angiotensyny II oraz powodującą rozpad rozszerzającej naczynia bradykininy, do nieczynnego heptapeptydu. Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego regulującego wydzielanie reniny) oraz zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ ACE inaktywuje bradykininę, zahamowanie aktywności ACE powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe, że ten mechanizm jest współodpowiedzialny za działanie inhibitorów ACE zmniejszające ciśnienie tętnicze krwi oraz, że jest on częściowo odpowiedzialny za pewne działania niepożądane (np. kaszel).

Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity nie wykazują działania hamującego aktywność ACE *in vitro.*

Nadciśnienie tętnicze:
Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Powoduje on zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej. Peryndopryl zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, co prowadzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego. W wyniku tego zwiększa się przepływ obwodowy nie wpływając na częstość akcji serca.
Zazwyczaj dochodzi do zwiększenia przepływu krwi przez nerki, natomiast przesączanie kłębuszkowe (GFR) pozostaje niezmienione.
Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe pojawia się między 4 a 6 godziną od przyjęcia pojedynczej dawki i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Działanie leku w stężeniu minimalnym stanowi 87-100 % działania w stężeniu maksymalnym. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego następuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, normalizacja wartości ciśnienia tętniczego następuje w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez występowania zjawiska tachyfilaksji.
Przerwanie leczenia nie powoduje efektów z odbicia.
Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.
Wazodylatacyjne działanie peryndoprylu potwierdzono u ludzi. Poprawia on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza stosunek grubości mięśniówki do średnicy światła w małych tętnicach.

Leczenie skojarzone z tiazydowymi lekami moczopędnymi wykazuje działanie synergiczne typu addycyjnego. Leczenie skojarzone inhibitorem ACE i tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza również ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywoływanej przez leki moczopędne.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową:
Badanie EUROPA było wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i kontroli placebo, które trwało 4 lata.

Dwanaście tysięcy dwieście osiemnastu pacjentów, w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej peryndopryl w dawce 8 mg (n = 6110) lub placebo (n = 6108).

W badanej populacji potwierdzono występowanie choroby wieńcowej bez objawów klinicznych niewydolności serca. Pacjenci po zawale serca i (lub) rewaskularyzacji naczyń wieńcowych stanowili 90% uczestników badania.
U większości pacjentów badany lek był dodawany do standardowej farmakoterapii, obejmującej leki przeciwpłytkowe, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityczne.

Głównym kryterium oceny skuteczności był złożony punkt końcowy, obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca ze skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem z tert-butyloaminą w dawce 8 mg (co odpowiada 10 mg peryndoprylu z argininą) podawanej raz na dobę powodowało znamienne zmniejszenie ryzyka bezwzględnego pierwszorzędowego punktu końcowego o 1,9% (zmniejszenie ryzyka względnego o 20%, 95%CI [9,4; 28,6]; p < 0,001).
U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie obserwowano zmniejszenie ryzyka bezwzględnego o 2,2%, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka względnego o 22,4% (95%CI [12,0; 31,6]; p < 0,001) w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (w porównaniu z placebo).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym peryndopryl jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania w osoczu wynosi 1 godzinę.

Peryndopryl jest prolekiem. Dwadzieścia siedem procent podanej dawki peryndoprylu dociera do krążenia jako czynny metabolit, peryndoprylat. Poza czynnym peryndoprylatem, z peryndoprylu powstaje pięć innych, nieczynnych metabolitów. Maksymalne stężenie w osoczu peryndoprylat osiąga w ciągu 3 do 4 godzin.

Pokarm zmniejsza przemianę peryndoprylu w peryndoprylat, a związku z tym również dostępność biologiczną. Dlatego też, peryndopryl należy stosować doustnie w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

Wykazano, że zależność między dawką peryndoprylu a stężeniem w osoczu ma charakter liniowy.

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%. Peryndoprylat wiąże się głównie z konwertazą angiotensyny, w sposób zależny od stężenia.

Peryndoprylat jest wydalany z moczem, a okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 17 godzin, osiągając stan równowagi w ciągu 4 dni.

U pacjentów w podeszłym wieku, a także u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek, wydalanie peryndoprylatu jest wolniejsze.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować do stopnia zaburzenia ich czynności (klirensu kreatyniny).
Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.
Kinetyka peryndoprylu u pacjentów z marskością wątroby jest zmieniona: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Jednak ilość powstającego peryndoprylatu nie ulega zmniejszeniu, a tym samym modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz także punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym, przeprowadzonych na szczurach i małpach, narządem narażonym były nerki. Uszkodzenia te były odwracalne.

W badaniach przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo* nie obserwowano działania mutagennego.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (przeprowadzone u szczurów, myszy, królików i małp) nie wykazały działania embriotoksycznego czy teratogennego. Stwierdzono jednak, że inhibitory ACE (jako grupa) powodują działania niepożądane w późnej fazie rozwoju płodu, powodując zgony i wady wrodzone u gryzoni i królików. Obserwowano również uszkodzenia nerek oraz zwiększenie śmiertelności około- i pourodzeniowej.
W długotrwałych badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

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

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25^{o}C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium.
Wielkości opakowań:
30 tabletek
60 tabletek
90 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów
Polska

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

17921

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

2011-02-24

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011-02-24