

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rindolex, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 3,546 mg peryndoprylu w postaci soli sodowej (przygotowanej *in situ*) i 3,338 mg peryndoprylu.

Substancja pomocnicza: laktoza bezwodna 60,559 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe do kremowych, podłużne tabletki z linią podziału po jednej stronie. Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze:

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca:

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Stabilna choroba wieńcowa:

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowych u pacjentów z rewaskularyzacją i (lub) zawałem mięśnia sercowego 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, zależnie od pacjenta (patrz punkt 4.4) i reakcji ciśnienia tętniczego na leczenie.

Nadciśnienie tętnicze:

Peryndopryl można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z produktami przeciwnadciśnieniowymi z innych grup.

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

U pacjentów z dużym pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem wody i (lub) elektrolitów, z dekompensacją układu krążenia 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 niedobory wody i (lub) elektrolitów.

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

U tych 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. Dawkowanie peryndoprylu w późniejszym okresie należy dostosować do reakcji ciśnienia tętniczego na leczenie. 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).

Objawowa niewydolność serca:

Zaleca się, by stosowanie peryndoprylu, który na ogół jest podawany w skojarzeniu z lekiem moczopędnym nieoszczędzającym potasu i (lub) digoksyną i (lub) lekiem beta-adrenolitycznym, rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od zalecanej dawki początkowej wynoszącej 2 mg, przyjmowanej rano. Po 2 tygodniach dawkę tę można zwiększyć do dawki 4 mg raz na dobę, o ile będzie ona tolerowana. Dawkę należy dostosowywać w zależności od reakcji klinicznej u danego pacjenta.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca oraz u innych pacjentów zaliczanych do grupy dużego ryzyka (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i skłonnością do występowania zaburzeń elektrolitowych, pacjenci przyjmujący jednocześnie leki moczopędne i (lub) leki rozszerzające naczynia), leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z grupy dużego ryzyka wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, np. u pacjentów z niedoborami elektrolitów (z hiponatremią lub bez), pacjentów z hipowolemią czy pacjentów leczonych intensywnie lekami moczopędnymi, należy, jeśli jest to możliwe, wyrównać te zaburzenia przed rozpoczęciem stosowania peryndoprylu. Zarówno przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem, jak i w jego trakcie, należy uważnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi, czynność nerek i stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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 „Dostosowanie dawki u pacjentów

z zaburzeniami czynności nerek”). Dawkę należy zwiększać jedynie wówczas, gdy poprzednia (mniejsza) dawka była dobrze tolerowana.

Dostosowanie dawkowania 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: Dostosowanie dawki 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. U pacjentów poddawanych hemodializie dawkę należy podać po dializie.

Dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawkowania (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 u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na peryndopryl, 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 (ciężki lub nie), to przed kontynuowaniem leczenia należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka związanego z dalszym leczeniem.

Niedociśnienie tętnicze:

Inhibitory ACE mogą powodować zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko, natomiast u pacjentów odwodnionych (np. w następstwie wystąpienia biegunki lub wymiotów albo stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej czy dializy) i pacjentów z ciężkim renino-zależnym nadciśnieniem tętniczym prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe (patrz punkty 4.5 oraz 4.8). Objawowe niedociśnienie tętnicze obserwowano u pacjentów z objawową niewydolnością serca (z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez). 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. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, rozpoczynanie leczenia i dostosowywanie 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 wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć na plecach, i jeżeli to konieczne, podać mu w infuzji dożylniej roztwór chlorku sodu (0,9%; 9 mg/ml). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie jest przeciwwskazaniem do stosowania kolejnych dawek. Zwykle można podawać je bez problemów, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się w następstwie zwiększenia objętości krwi krążącej.

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 jest przyczyną przerywania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze stanie się objawowe, konieczne może stać się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania peryndoprylu.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa:

Podobnie jak inne inhibitory ACE, peryndopryl należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej lub zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. zwężeniem zastawki aortalnej lub kardiomiopatią przerostową).

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 w późniejszym okresie do reakcji pacjenta na leczenie. Rutynowa kontrola stężeń potasu i kreatyniny w surowicy stanowi u tych pacjentów część 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 niewydolność nerek, zwykle przemijającą.

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. Ryzyko wystąpienia tych zmian jest szczególnie duże u pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku występowania równocześnie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, istnieje zwiększone 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 opisanych stanów, należy przerwać ich stosowanie i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia peryndoprylem.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez jawnej, występującej już wcześniej 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. Wystąpienie tych zmian jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z występującymi 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 rzekomoanafilaktyczne. W tej grupie pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub leku przeciwnadciśnieniowego należącego do innej grupy.

Transplantacja nerki:

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania peryndoprylu u pacjentów, u których niedawno przeprowadzono transplantację 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 dowolnym momencie leczenia. Jeśli wystąpi, należy natychmiast przerwać leczenie peryndoprylem i odpowiednio kontrolować stan pacjenta do czasu, aż obrzęk zupełnie ustąpi. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, zwykle ustępuje bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może być śmiertelny. W przypadku zajęcia języka, głośni lub krtani, mogącego powodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie doraźne. Może ono 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 wystąpienia obrzęku naczynioruchowego 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 diagnozowano albo w oparciu o badania obejmujące tomografię komputerową lub badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, albo podczas zabiegu chirurgicznego, 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 rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania:

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas odczulania (np. jadom owadów błonkoskrzydłych) obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów reakcji takich uniknięto odstawiając inhibitory ACE na pewien czas, jednak nawróciły one po nieumyślnym, ponownym narażeniu pacjenta na czynnik uczulający.

Niewydolność wątroby:

W rzadkich przypadkach stosowanie inhibitorów ACE było związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącej 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 powyższe sytuacje współistnieją (szczególnie, gdy występują u nich obecne już wcześniej zaburzenia czynności nerek). U części z tych pacjentów rozwijały się ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. W przypadku stosowania peryndoprylu u tych pacjentów należy okresowo kontrolować liczbę białych krwinek, a pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączkę).

Rasa:

U pacjentów rasy czarnej inhibitory ACE powodują obrzęk naczynioruchowy częściej niż u pacjentów innych ras. 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 częstszego występowania przypadków małej aktywności reninowej osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym).

Kaszel:

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE zgłaszano kaszel. 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 będącego, jak się wydaje, wynikiem tego mechanizmu, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości krwi krążącej.

Hiperkaliemia:

U niektórych pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, w tym peryndopryl, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii obejmują niewydolność nerek, pogorszenie się czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzycę, pewne równocześnie występujące stany, w szczególności odwodnienie, ostrą dekomensację niewydolności serca, kwasicę metaboliczną i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, eplerenonu, triamterenu czy amiloridu), 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:

Ogólnie 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:

Ogólnie 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 go zmienić na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, jeśli to potrzebne, 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 przez przerwanie stosowania leku moczopędnego i (lub) zwiększenie ilości przyjmowanych płynów lub elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia, z zastosowaniem małych i stopniowo zwiększanych dawek peryndoprylu.

Leki moczopędne oszczędzające potas, produkty uzupełniające potas lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas:

Chociaż u pacjentów przyjmujących peryndopryl stężenie potasu w surowicy zwykle pozostaje prawidłowe, to u niektórych z nich 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 stwierdzonej 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 schematach leczenia przeciwzapalnego, 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 niewydolności 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. Należy odpowiednio nawodnić pacjentów, a po rozpoczęciu skojarzonego leczenia oraz okresowo w jego trakcie monitorować czynność nerek.

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, zwiększając ryzyko 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 przeciwpсихotyczne, leki znieczulające:

Jednoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz leków przeciwpсихotycznych 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 (*sodium aurothiomalate*), leczonych jednocześnie inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano reakcje przypominające objawy występujące po podaniu azotanów (*nitritoid reaction*), obejmujące 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 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 (osłabienie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i działa toksycznie na noworodki (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku wystąpienia narażenia na działanie inhibitorów ACE w okresie od drugiego trymestru ciąży zalecana jest ultrasonograficzna ocena czynności nerek oraz czaszki. Noworodki, których matki

przyjmowały inhibitory ACE, powinny być starannie obserwowane pod kątem wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja:

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Rindolex 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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rindolex nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak u niektórych pacjentów mogą wystąpić pojedyncze reakcje związane z małym ciśnieniem tętniczym, szczególnie na początku leczenia oraz wówczas, gdy produkt stosowany jest jednocześnie z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym.

Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być w takich przypadkach upośledzona.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas stosowania peryndoprylu z przedstawioną poniżej częstością:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); 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 glukozy-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		uczucie splątania	

	i nieukładowe, parestezje			
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia			
Zaburzenia ucha i błędnika	szum w uszach			
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym		udar - prawdopodobnie wtórnie do nasilonego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	zapalenie naczyń
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu, dławica piersiowa i zawał mięśnia sercowego -prawdopodobnie wtórnie do nasilonego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, duszność	skurcz oskrzeli	eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie błony 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 rozdroczego i piersi		impotencja		

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	astenia	pocenie się		
---	---------	-------------	--	--

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 randomizowanym okresie 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 leczonej peryndoprylem więcej pacjentów wyłączono z powodu kaszlu, niedociśnienia tętniczego lub innego rodzaju reakcji nietolerancji, niż w grupie 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, częstoskurcz, kołatanie serca, rzadkoskurcz, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Zalecanym leczeniem przedawkowania jest podanie w postaci infuzji dożylniej roztworu chlorku sodu (0,9%; 9 mg/ml). W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji jak we wstrząsie. Można również rozważyć podanie angiotensyny II (w infuzji) i (lub) katecholamin (dożylnie), o ile są one dostępne.

Peryndopryl można usunąć z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia opornego na leczenie rzadkoskurczu 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 lub kinaza jest egzoptydazą umożliwiającą przekształcenie angiotensyny I do kurczącej naczynia angiotensyny II oraz powodującą rozkład 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 zmniejszające ciśnienie tętnicze krwi inhibitorów ACE 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 działa we wszystkich stopniach nasilenia nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim; zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwuje się zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej. Peryndopryl zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, co powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego, a w konsekwencji zwiększenie przepływu obwodowego, bez wpływu na częstość akcji serca.

Z reguły następuje zwiększenie przepływu krwi przez nerki, podczas gdy przesączanie kłębuszkowe (GFR) pozostaje zazwyczaj niezmienione.

Działanie przeciwnadciśnieniowe osiąga maksimum między 4. a 6. godziną od przyjęcia pojedynczej dawki i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Wielkość zmniejszenia ciśnienia tętniczego w okresie najsłabszego działania leku, do wielkości zmniejszenia ciśnienia tętniczego w okresie najsilniejszego działania leku, wynosi około 87-100%.

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.

U ludzi potwierdzono, że peryndopryl wykazuje działanie rozszerzające naczynia. 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.

Niewydolność serca:

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszanie obciążenia wstępnego i następczego.

Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały:

- zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory,
- zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego,
- zwiększenie pojemności minutowej serca oraz poprawę wskaźnika sercowego.

W badaniach porównawczych pierwsze podanie peryndoprylu z tert-butyloaminą w dawce 2 mg pacjentom z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca nie było związane z istotnym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego, w porównaniu z placebo.

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 (12218) w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej peryndopryl w dawce 8 mg (n = 6110) lub placebo (n = 6108).

Uczestnicy badania mieli potwierdzoną chorobę wieńcową bez objawów klinicznych niewydolności serca. Ogółem 90% pacjentów przebyło w przeszłości zawał mięśnia sercowego i (lub) zabieg rewaskularyzacji serca. U większości pacjentów badany lek był dodawany do standardowej farmakoterapii, obejmującej leki przeciwplatekcyjne, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityczne.

Głównym kryterium oceny skuteczności był złożony punkt końcowy, obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca ze skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem z tert-butyloaminą w dawce 8 mg (co odpowiada 10 mg peryndoprylu z arginina) podawanej raz na dobę powodowało znamienne bezwzględne zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka o 20%, 95%CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie obserwowano bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 2,2%, co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka o 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) w odniesieniu do pierwszorzędnego 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 osiem procent podanej dawki peryndoprylu dociera do krążenia jako czynny metabolit, peryndoprylat. Poza czynnym peryndoprylatem, z peryndoprylu powstaje pięć innych metabolitów, które wszystkie są nieczynne. 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. Z tego powodu peryndopryl należy stosować doustnie w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

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

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, głównie z konwertazą angiotensyny, zależy jednak od stężenia.

Peryndoprylat jest wydalany z moczem, a okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 17 godzin, co powoduje, że stan równowagi jest osiągany 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 niewydolnością nerek pożądane jest dostosowanie dawki leku do stopnia tej niewydolności (klirensu kreatyniny).

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

U pacjentów z marskością wątroby właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu ulegają zmianie: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Jednak ilość powstającego peryndoprylatu nie ulega zmniejszeniu, więc nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania (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 najbardziej narażonym na niekorzystne skutki działania peryndoprylu były nerki, gdzie stwierdzano odwracalne uszkodzenia.

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. Wykazano jednak, że inhibitory ACE (jako grupa) powodują działania niepożądane w późnej fazie rozwoju płodu. U gryzoni i królików działania takie powodowały śmierć płodu i wady wrodzone; 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 (PH102)
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°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

Galex, d.d.
Tišinska ulica 29g
9000 Murska Sobota
Slovenia

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

| 17965

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

| 2011-03-02

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

| 2011-03-02