CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IRPAX, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą *(tert-Butylamini perindoprilum)*, równoważne 3,338 mg peryndoprylu.
Jedna tabletka zawiera 62,78 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

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 zawałem mięśnia serca i (lub) rewaskularyzacją wieńcową w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się przyjmować produkt IRPAX raz na dobę, rano, przed posiłkiem.
Dawkę należy dobrać indywidualnie do profilu danego pacjenta (patrz punkt 4.4) oraz odpowiedzi ciśnienia tętniczego krwi.

Nadciśnienie tętnicze
Produkt IRPAX 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 dużym pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem elektrolitów i wody, w stanie dekompensacji kardiologicznej lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) po podaniu dawki początkowej leku może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. U tych pacjentów zaleca się dawkę początkową 2 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską.

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

Po rozpoczęciu leczenia produktem IRPAX może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Dotyczy to częściej pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują leki moczopędne. Zaleca się

zachowanie ostroŭnoŝci, ponieważu tych pacjentów mogńwystńpowaś niedobory elektrolitów oraz płynów.
O ile jest to moŭliwe, należy przerwaś przyjmowanie leku moczopędnego na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem IRPAX (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie moŭna przerwaś stosowania leku moczopędnego, leczenie produktem IRPAX należy rozpoczńć od dawki 2 mg. Należy monitorowaś czynnośś nerek i stężenie potasu w surowicy. Późniejsze dawkowanie produktu IRPAX należy dostosowaś do odpowiedzi ciśnienia tętniczego. Jeŝli jest to konieczne, moŭna ponownie zastosowaś lek moczopędny.

U pacjentów w wieku podeszłym leczenie należy rozpoczńć od dawki 2 mg, którń po miesiącu moŭna zwiększyś do 4 mg, a następnie do 8 mg, jeŝli jest to konieczne, w zależnośści od czynnośści nerek (patrz tabela poniżej).

Objawowa niewydolnośś serca
Zaleca sińwprowadzanie produktu IRPAX, który na ogółjest podawany w skojarzeniu z lekiem moczopędnym nieoszczędzającym potasu i (lub) digoksynń i (lub) beta-adrenolitykiem, pod ŝcisłńkontrolńlekarskń, od zalecanej dawki początkowej 2 mg, przyjmowanej rano. Dawkęmoŭna zwiększaś o 2 mg, w odstępach nie krótszych niŭ2 tygodnie, do dawki 4 mg raz na dobę, o ile jest ona tolerowana. Dawkęnależy dostosowaś w zależnośści od odpowiedzi klinicznej u danego pacjenta.

U pacjentów z ciężkńniewydolnośścińserca oraz u innych pacjentów, zaliczanych do grupy duŭego ryzyka (pacjenci z zaburzeniem czynnośści nerek albo skłonnośścińdo wystńpowania zaburzeń elektrolitowych, pacjenci przyjmujący jednoczeŝnie leki moczopędne i (lub) pacjenci przyjmujący leki rozszerzające naczynia), leczenie należy rozpoczńć pod ŝcisłńkontrolńlekarskń(patrz punkt 4.4).

U pacjentów z grupy duŭego ryzyka wystńpienia objawowego niedociśnienia, tzn. u pacjentów z zaburzeniami gospodarki elektrolitowej z lub bez hiponatremii, pacjentów z hipowolemińoraz pacjentów, którzy przyjmowali róŭne leki moczopędne, należy wyrównaś te zaburzenia, jeŝli jest to moŭliwe przed rozpoczęciem podawania produktu IRPAX. Należy ŝciśle monitorowaś ciśnienie tętnicze krwi, parametry czynnośści nerek i stężenia potasu w surowicy, zarówno przed, jak i w trakcie leczenia produktem IRPAX (patrz punkt 4.4).

Stabilna choroba wieńcowa
Produkt IRPAX należy początkowo przyjmowaś w dawce 4 mg raz na dobę, przez okres dwóch tygodni, następnie dawkęnależy zwiększyś do 8 mg raz na dobę, w zależnośści od czynnośści nerek i pod warunkiem, ŝe dawka 4 mg była dobrze tolerowana.
Pacjenci w wieku podeszłym powinni przyjmowaś lek w dawce 2 mg raz na dobę, przez tydzień, następnie w dawce 4 mg raz na dobę przez kolejny tydzień. Następnie dawkęzwiększa sińdo 8 mg raz na dobę, w zależnośści od czynnośści nerek (patrz Tabela 1 „Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynnośści nerek"). Dawkęnależy zwiększyś jedynie wówczas, gdy poprzednia mniejsza dawka była dobrze tolerowana.

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynnośści nerek
Dawkowanie u pacjentów z niewydolnośścińnerek powinno opieraś sińna wartośściach klirensu kreatyniny jak przedstawiono w tabeli 1.
Tabela 1: dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynnośści nerek

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

Pacjenci hemodializowani* Cl_{kr} < 15	2 mg w dniu dializy

* Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.
Pacjenci hemodializowani powinni przyjąć dawkę leku po dializie.

Dostosowanie dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby
Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Stosowanie leku u dzieci
Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na peryndopryl, którąkolwiek substancję pomocniczą albo na inny inhibitor konwertazy angiotensyny.
- Obrzęk naczynioruchowy związany ze stosowaniem inhibitora ACE w wywiadzie.
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stabilna choroba wieńcowa
W razie wystąpienia epizodu niestabilnej choroby wieńcowej (poważnego lub nie) w okresie pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem, należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem leczenia.

Hipotonia
Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą spowodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań, objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, np. w następstwie leczenia lekami moczopędnymi, ograniczenia spożycia soli w diecie, dializy, biegunki lub wymiotów, albo u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym reninozależnym (patrz punkty 4.5 oraz 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z lub bez towarzyszącej niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie. Jego wystąpienie jest najbardziej prawdopodobne u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, u których stosowane są duże dawki diuretyków pętlowych, u pacjentów z hiponatremią lub z zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego należy ściśle kontrolować początkowy okres stosowania leku oraz okresy zwiększenia dawki leku (patrz punkty 4.2 oraz 4.8). Podobne zastrzeżenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub pacjentów z zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może spowodować zawał mięśnia serca lub incydent mózgowo-naczyniowy.

W razie wystąpienia hipotonii należy pacjenta położyć. Jeśli jest to konieczne, należy podać we wlewie dożylnym roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Przejściowa hipotonia nie jest przeciwwskazaniem do podawania dalszych dawek leku. Zwykle można je podawać bez trudności po zwiększeniu ciśnienia tętniczego krwi w następstwie zwiększenia objętości płynów.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub obniżonym ciśnieniem tętniczym krwi, po podaniu produktu IRPAX może wystąpić dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Takie działanie leku jest spodziewane i zwykle nie jest ono przyczyną przerwania jego stosowania. W razie wystąpienia objawów hipotonii może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu IRPAX.

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa
Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, lek IRPAX należy podawać ze szczególną ostrożnością pacjentom ze zwężeniem zastawki mitralnej i zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenie czynności nerek
W przypadkach zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min), dawkę początkową peryndoprylu należy dostosować do wartości klirensu kreatyniny u danego pacjenta (patrz punkt 4.2), a następnie do reakcji pacjenta na leczenie. Rutynowa kontrola stężenia potasu i kreatyniny w surowicy stanowi część standardowego postępowania medycznego w odniesieniu do tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, hipotonia po podaniu dawki początkowej inhibitorów ACE może prowadzić do dalszego zaburzenia czynności nerek. W takich przypadkach obserwowano ostrą niewydolność nerek, zwykle odwracalną.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki, którzy przyjmowali inhibitory ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy, zwykle odwracalne po zakończeniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W razie wystąpienia jednoczesnie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkiej hipotonii i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarską, z zastosowaniem małych dawek leku i ostrożnym ich zwiększaniem.
Jednoczesne podawanie leków moczopędnych w opisanych powyżej przypadkach może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia powyższych powikłań, dlatego też należy przerwać leczenie lekami moczopędnymi oraz należy monitorować parametry czynności nerek przez pierwsze tygodnie leczenia produktem IRPAX.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie stwierdzono wcześniej wystąpowania żadnej choroby naczyniowej nerek, dochodziło do zwiększenia stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy, szczególnie, gdy produkt IRPAX był podawany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z wcześniejszym zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie podawania leku moczopędnego, i (lub) produktu IRPAX.

Pacjenci hemodializowani
U pacjentów dializowanych z użyciem błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności, którzy przyjmowali inhibitor ACE, obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne. W tej grupie pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Transplantacja nerki
Nie ma danych dotyczących stosowania produktu IRPAX u pacjentów, którym w ostatnim czasie przeszczepiono nerkę.

Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy
U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem IRPAX, obserwowano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Objawy te mogą wystąpić w dowolnym momencie stosowania leku. W takich przypadkach należy szybko przerwać stosowanie produktu IRPAX i rozpocząć odpowiednią obserwację pacjenta, która powinna trwać do czasu całkowitego ustąpienia objawów. W sytuacjach, gdy obrzęk obejmował jedynie twarz i wargi, zaburzenia ustępowały na ogół bez leczenia, chociaż podawanie leków przeciwhistaminowych było przydatne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może być śmiertelny. W przypadkach, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtań, co mogłoby spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub)

utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarską do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego w przypadku stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny jest większa u pacjentów rasy czarnej w porównaniu do pacjentów innych ras.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy, niezwiązany z przyjmowaniem inhibitora ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia po zastosowaniu inhibitora ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko donoszono o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego jelit. Pacjenci ci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów), u niektórych pacjentów nie występował wcześniej obrzęk naczynioruchowy twarzy a poziomy C1-esterazy były prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy zdiagnozowano w wyniku przeprowadzenia takich procedur: tomografia komputerowa jamy brzusznej, ultrasonografia lub zabieg chirurgiczny; objawy ustępiły po przerwaniu podawania inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę podczas diagnozowania różnicowego pacjentów leczonych inhibitorami ACE, zgłaszających ból brzucha.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)
Rzadko, u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, wystąpiły reakcje rzekomoanafilaktyczne, zagrażające życiu. Reakcji tych unika się, przerywając okresowo przyjmowanie inhibitora ACE przed kolejnymi zabiegami aferezy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego
U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) wystąpiły reakcje rzekomoanafilaktyczne.
U tych samych pacjentów można było uniknąć wystąpienia reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje nawracały po nieumyślnym ponownym zastosowaniu.

Niewydolność wątroby
Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpoczynającym się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącej do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) śmierci. Etiopatogeneza tego zespołu nie jest znana. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których rozwinęła się żółtaczka lub zwiększyła się aktywność enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość
Neutropenia/agranulocytoza, trombocytopenia i niedokrwistość były obserwowane u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników wystąpienia powikłań, neutropenia występowała rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub u pacjentów, u których powyższe sytuacje współistnieją, szczególnie, gdy uprzednio występowało zaburzenie czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwijały się ciężkie infekcje, które w niektórych przypadkach były oporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresowe badania liczby białych krwinek. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji (np. ból gardła, gorączka).

Rasa
Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.
Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia u pacjentów rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu małej aktywności reninowej osocza występującej w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel
U pacjentów leczonych inhibitorami ACE może wystąpić kaszel. Charakterystyczne jest, że kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel indukowany leczeniem inhibitorami ACE należy wziąć pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie
U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu z zastosowaniem środków powodujących hipotonię, IRPAX może blokować powstawanie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnie uwolnionej reniny. Podawanie leku należy przerwać na jeden dzień przed operacją. W razie wystąpienia hipotonii i gdy rozważany jest ten mechanizm, można ją skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia
U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzyca, współistniejące zdarzenia, szczególnie odwodnienie, ostra dekompensacja sercowa, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd), preparatów potasu, a także zamienników soli kuchennej zawierających potas; lub pacjenci, którzy przyjmują inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Stosowanie preparatów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować poważne, czasami zakończone zgonem arytmie. Jeśli jednoczesne stosowanie wymienionych powyżej środków jest uważane za właściwe, należy stosować je z ostrożnością oraz często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą
U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi 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, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas
Ogólnie nie zaleca się stosowania peryndoprylu jednocześnie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu albo zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

Ciąża
Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Dopóki nie uzna się kontynuowanej terapii inhibitorem ACE za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa dotyczący stosowania w ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć alternatywną terapię (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Substancje pomocnicze
Ze względu na zawartość laktozy w produkcie, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub z niedoborem laktazy typu Lapp nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne
U pacjentów, przyjmujących leki moczopędne, a zwłaszcza u osób z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego na początku leczenia inhibitorem ACE. Ryzyko wystąpienia hipotonii można zmniejszyć przez przerwanie przyjmowania leku moczopędnego, zwiększenie objętości płynów lub spożycie soli przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem małych, stopniowo zwiększanych dawek peryndoprylu.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas
Wprawdzie u pacjentów leczonych peryndoprylem zwykle stężenie potasu w surowicy pozostaje prawidłowe, jednak u niektórych chorych może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas, mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego nie zaleca się przyjmowania peryndoprylu w skojarzeniu z wyżej wymienionymi produktami (patrz punkt 4.4). Gdy jednoczesne stosowanie peryndoprylu z tymi środkami jest wskazane z powodu stwierdzonej hipokaliemii, należy stosować je ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit
Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych z grupy tiazydów może zwiększać ryzyko toksycznego działania litu oraz nasilać już zwiększone ryzyko działania toksycznego litu podczas przyjmowania inhibitorów ACE. Nie zaleca się stosowania peryndoprylu z litem, jednak jeżeli stosowanie tych leków w skojarzeniu jest konieczne, należy często oznaczać stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy w dawce ≥ 3 g na dobę
Kiedy inhibitory ACE są jednocześnie podawane z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w zakresie dawek działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i nieselektywnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków z grupy NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącą pogorszoną czynnością nerek. Skojarzone leki należy podawać z ostrożnością, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia oraz cyklicznie w późniejszym okresie.

Leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia
Jednoczesne stosowanie tych leków może powodować nasilenie przeciwnadciśnieniowego działania peryndoprylu. Jednoczesne przyjmowanie nitrogliceryny i innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Leki przeciwcukrzycowe
Badania epidemiologiczne wykazały, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustne leki przeciwcukrzycowe) może spowodować nasilone obniżenie stężenie glukozy we krwi, z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Występowanie tego zjawiska jest bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

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

Leki sympatykomimetyczne
Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Sole złota
Rzadko u pacjentów poddanych terapii solami złota (sodu aurotiojabłczan), stosowanymi w iniekcji, oraz jednoczesnemu leczeniu inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem, zgłaszano reakcje jak po podaniu azotanów (objawy to: zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Epidemiologiczne dowody dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, jednakże nieznacznego zwiększenia ryzyka nie można wykluczyć. Dopóki nie uzna się kontynuowanej terapii inhibitorem ACE za istotną u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa dotyczący stosowania w ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć alternatywną terapię.
Wiadomo, że ekspozycja na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru wywołuje u ludzi toksyczne działanie na płód (osłabienie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczne działanie na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) ï patrz punkt 5.3. Jeśli wystąpiła ekspozycja na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzne badanie czynności nerek oraz czaszki. Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, powinny być dokładnie obserwowane pod względem wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja

Ponieważ brak informacji dotyczącej stosowania produktu IRPAX podczas karmienia piersią, nie zaleca się produktu IRPAX podczas karmienia piersią zwłaszcza noworodka lub wcześniaka, a bardziej wskazane są alternatywne metody leczenia o lepszych profilach bezpieczeństwa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt IRPAX nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, ale u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem krwi, zwłaszcza na początku leczenia lub w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym.
Z tego względu zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia peryndoprylem obserwowano następujące działania niepożądane pogrupowane według poniższych częstości występowania:
bardzo często (≥1/10), często (≥1/100, <1/10), niezbyt często (≥1/1000, <1/100), rzadko (≥1/10000, <1/1000), bardzo rzadko (<1/10000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu, liczby płytek krwi, leukopenia/ neutropenia oraz przypadki agranulocytozy lub pancytopenii obserwowano bardzo rzadko.
U pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej bardzo rzadko obserwowano przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Częstość nieznana: hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenia psychiczne
Niezbyt często: zaburzenia nastroju lub zaburzenia snu.

Zaburzenia układu nerwowego
Często: bóle głowy, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje.
Bardzo rzadko: uczucie splątania.

Zaburzenia oka
Często: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika
Często: szumy uszne.

Zaburzenia serca
Bardzo rzadko: arytmia, dławica piersiowa i zawał mięśnia serca, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe
Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym.
Bardzo rzadko: udar, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka (patrz punkt 4.4).
Częstość nieznana: zapalenie naczyń.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Często: kaszel, duszność.
Niezbyt często: skurcz oskrzeli.
Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie błony śluzowej nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcia.
Niezbyt często: suchość w ustach.
Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Bardzo rzadko: cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Często: wysypka, świąd.
Niezbyt często: obrzęk twarzy, kończyn, ust, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4).
Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: skurcze mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Niezbyt często: niewydolność nerek.
Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Niezbyt często: impotencja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: astenia.

Niezbyt często: pocenie się.

Badania diagnostyczne
Może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w osoczu, hiperkaliemia ustępująca po odstawieniu leku, szczególnie w przypadku współistniejącej niewydolności nerek, ciężkiej niewydolności serca oraz w nadciśnieniu naczyniowo nerkowym. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy obserwowano rzadko.

Badania kliniczne
W okresie randomizacyjnym badania EUROPA, zbierano dane dotyczące tylko ciężkich działań niepożądanych. U niewielu pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane: u 16 (0,3%) z 6122 pacjentów otrzymujących peryndopryl i u 12 (0,2%) z 6107 otrzymujących placebo.
U pacjentów leczonych peryndoprylem, niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3 pacjentów i 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 są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować hipotonię, wstrząs, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, częstoskurcz, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, lęk i kaszel.

W przypadku przedawkowania zaleca się dożylne podanie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze, należy ułożyć pacjenta w pozycji bezpiecznej. Należy również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie katecholamin.
Peryndopryl jest usuwany z krążenia poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4).
Gdy występuje bradykardia oporna na leczenie, należy okresowo zastosować elektrostymulację serca.
Reakcje życiowe, stężenie elektrolitów oraz stężenie kreatyniny należy stale kontrolować.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE (enzymu konwertującego angiotensynę).
Kod ATC: C09A A04

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę - ACE).
Enzym konwertujący jest kinazą egzopeptydazą przekształcającą angiotensynę I w angiotensynę II będącą czynnikiem działającym kurczącо na naczynia oraz powodującym rozkład bradykininy i substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych hektapeptydów.
Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie zwrotnego wydzielania reniny) oraz zmniejszenia wydzielania aldosteronu.
Inaktywacja enzymu rozkładającego bradykininę przez inhibitory ACE, powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe jest, iż ten mechanizm odpowiada za obniżanie ciśnienia tętniczego krwi oraz jest częściowo odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane (np. kaszel).

Peryndopryl działa poprzez swój czynny metabolit, peryndoprylat. Inne metabolity nie wykazują działania hamującego ACE *in vitro*.

Nadciśnienie tętnicze

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nasilenia nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Powoduje zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, co prowadzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi. W następstwie tego zwiększa się obwodowy przepływ krwi, bez wpływu na częstość akcji serca.

Przepływ krwi przez nerki na ogół zwiększa się, natomiast wskaźnik przesączania kłębuszkowego zazwyczaj pozostaje niezmieniony.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest maksymalne w okresie od 4 do 6 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki i utrzymuje się, przez co najmniej 24 godziny. Wielkość redukcji ciśnienia tętniczego w okresie najsłabszego działania leku do wielkości obniżenia ciśnienia tętniczego w okresie najsilniejszego działania leku wynosi około od 87% do 100%.

Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi występuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, prawidłowe ciśnienie krwi występuje w ciągu miesiąca, a następnie utrzymuje się, bez występowania zjawiska tachyfilaksji.

Odstawieniu leku nie towarzyszy efekt ,,z odbicia".

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

Potwierdzono, że u ludzi peryndopryl ma działanie rozszerzające naczynia. Poprawia on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza wskaźnik grubości błony środkowej do światła w małych tętnicach.

Leczenie skojarzone z lekami moczopędnymi z grupy tiazydów powoduje działanie synergiczne typu addycyjnego. Jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i tiazydu zmniejsza ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołanej przez leczenie środkiem moczopędnym.

Niewydolność serca
Lek IRPAX zmniejsza pracę serca poprzez obniżenie obciążenia wstępnego i następczego. Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały następujące działanie leku:

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

W badaniach porównawczych, po pierwszym podaniu leku IRPAX w dawce 2 mg pacjentom z niewydolnością serca łagodną do umiarkowanej, nie stwierdzono znamiennego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu do placebo.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby badanie kliniczne EUROPA obejmowało 4-letni okres obserwacji.

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

Pacjenci włączeni do badania mieli udokumentowaną chorobę wieńcową bez objawów klinicznych niewydolności serca.
Ogółem, 90% pacjentów przebyło zawał mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzację wieńcową. Większość pacjentów otrzymywała lek badany dodatkowo do tradycyjnego leczenia włączając leki przeciwpłytkowe, leki obniżające stężenia lipidów oraz beta-adrenolityki.

Głównym kryterium skuteczności był złożony punkt końcowy, obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia serca bez zgonu i (lub) zatrzymanie akcji serca ze skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem w dawce 8 mg raz na dobę wykazało znamienne zmniejszenie ryzyka bezwzględnego wystąpienia 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 bezwzględne zmniejszenie ryzyka wynoszące 2,2% co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – p<0,001) w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego w porównaniu z placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym, wchłanianie peryndoprylu jest szybkie, osiągając maksymalne stężenie w ciągu 1 godziny. Dostępność biologiczna wynosi od 65% do 70%.

Około 20% całej wchłoniętej ilości peryndoprylu jest przekształcane do czynnego metabolitu peryndoprylatu. Oprócz aktywnego peryndoprylatu, który jest czynny farmakodynamicznie, peryndopryl jest metabolizowany do pięciu innych metabolitów, które nie są aktywne. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu występuje w ciągu 3 do 4 godzin.

Spożycie pokarmów zmniejsza konwersję do peryndoprylatu, a zatem również dostępność biologiczną leku. Z tego powodu produkt IRPAX należy stosować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Substancja ta w małym stopniu wiąże się z białkami osocza krwi (stopień wiązania peryndoprylatu z konwertazą angiotensyny jest mniejszy od 30%), a stopień wiązania z białkami zależy od stężenia substancji w osoczu.

Peryndoprylat jest wydalany z moczem, a okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 3 do 5 godzin. Dysocjacja peryndoprylatu związanego z konwertazą angiotensyny prowadzi do tego, że efektywny okres półtrwania wynosi 25 godzin, co powoduje, iż stan równowagi nastąpuje w ciągu 4 dni.
Po wielokrotnym podaniu, nie obserwuje się kumulacji peryndoprylu.

Wydalanie peryndoprylatu jest zmniejszone u pacjentów w wieku podeszłym, a także u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek. Pożądane jest skorygowanie dawki leku u pacjentów z niewydolnością nerek, w zależności od stopnia jej nasilenia (klirensu kreatyniny).

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

U pacjentów z marskością wątroby występuje zmiana właściwości farmakokinetycznych peryndoprylu: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Niemniej jednak, powstająca ilość peryndoprylatu nie jest zmniejszona i nie jest wymagana modyfikacja dawki leku (patrz także punkty 4.2 oraz 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych przy podawaniu przewlekłym, doustnie (na szczurach i na małpach), narządem docelowym były nerki. Wystąpiło ich odwracalne uszkodzenie.

W badaniach *in vitro* lub *in vivo* nie obserwowano działania mutagennego.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (na szczurach, myszach, królikach i małpach) nie wykazały działania embriotoksycznego lub teratogennego. Niemniej jednak, wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, jako grupa leków, powodują działania niepożądane poprzez opóźnienie

okresu rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wrodzonych wad rozwojowych u gryzoni i królików: obserwowano zmiany w nerkach oraz zwiększenie przed- i pourodzeniowej śmiertelności.

Podczas długoterminowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w zamkniętym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 30 tabletek.

6.6 Specjalne 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 9279

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

26.03.2002 r., 27.02.2007 r.; 12.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZŃŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO