

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Percarnil, 8 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Percarnil 8 mg:

Każda tabletka zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą co odpowiada 6,676 mg peryndoprylu.

Substancja pomocnicza: 126,56 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletka z wytłoczeniem „PP” po jednej stronie i „8” po drugiej.

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 serca i (lub) rewaskularyzacją wieńcową w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane jest stosowanie peryndoprylu jeden raz na dobę, rano przed jedzeniem.

Dawkę należy dobrać indywidualnie w zależności od profilu pacjenta (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”) i wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Nadciśnienie tętnicze:

Peryndopryl może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z lekami przeciwnadciśnienowymi z innych grup.

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

U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (szczególnie w przypadku nadciśnienia nerkowo-naczyniowego, niedoboru elektrolitów i (lub) wody, dekompensacji kardiologicznej lub ciężkiego nadciśnienia tętniczego) może wystąpić znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 2 mg pod ścisłą kontrolą lekarską.

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

Na początku leczenia peryndoprylem, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze; dotyczy to zwłaszcza pacjentów przyjmujących jednocześnie leki moczopędne. Wskazana jest ostrożność ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia odwodnienia i (lub) niedoboru elektrolitów u tych pacjentów.

Jeżeli jest to możliwe, należy przerwać stosowanie leków moczopędnych na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać stosowania leków moczopędnych, leczenie peryndoprylem należy rozpoczynać od dawki 2 mg. Czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy należy systematycznie monitorować. Późniejsze dawkowanie

peryndoprylu należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego. Jeżeli jest to konieczne, można ponownie zastosować lek moczopędny.

U pacjentów w podeszłym wieku, leczenie należy rozpoczynać od dawki 2 mg, która może być stopniowo zwiększana do 4 mg po pierwszym miesiącu leczenia, a następnie jeżeli to konieczne do 8 mg, w zależności od czynności nerek (patrz tabela poniżej).

Stabilna choroba wieńcowa:

Leczenie peryndoprylem należy rozpoczynać od dawki 4 mg jeden raz na dobę przez pierwsze dwa tygodnie, następnie dawkę należy zwiększyć do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek i pod warunkiem, że dawka 4 mg była dobrze tolerowana.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni przyjmować lek w dawce 2 mg raz na dobę przez pierwszy tydzień, następnie 4 mg raz na dobę przez kolejny tydzień, przed zwiększeniem dawki do 8 mg raz na dobę w zależności od czynności nerek (patrz Tabela 1 „Dostosowanie dawki w niewydolności nerek”). Dawkę należy zwiększać, tylko wówczas, gdy poprzednia mniejsza dawka była dobrze tolerowana.

Dostosowanie dawki w niewydolności nerek:

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek powinno opierać się o wartości klirensu kreatyniny, jak to opisano w tabeli 1 poniżej:

Tabela 1: Dostosowanie dawki w niewydolności nerek.

Klirens kreatyniny (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 dobę dni
Pacjenci hemodializowani*, $Cl_{kr} < 15$	2 mg w dniu dializy

* Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min. U pacjentów hemodializowanych dawkę należy podać po dializie.

Dostosowanie dawki w niewydolności wątroby:

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” i punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”).

Stosowanie leku u dzieci:

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci nie zostały ustalone. Dlatego stosowanie u dzieci nie jest zalecane.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na peryndopryl, którąkolwiek substancję pomocniczą lub inny inhibitor ACE;
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE);
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stabilna choroba wieńcowa

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

Niedociśnienie tętnicze:

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, a częściej u pacjentów odwodnionych, np. z powodu stosowania leków moczopędnych, diety niskosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty lub u pacjentów z ciężkim renino-zależnym nadciśnieniem tętniczym (patrz punkty 4.5 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji” i 4.8 „Działania niepożądane”). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z lub bez współistniejącej niewydolności nerek obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Częściej występuje ono u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, w następstwie stosowania dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremią lub zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, rozpoczynanie leczenia i dostosowanie dawki powinno być ściśle kontrolowane (patrz 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania” i 4.8 „Działania niepożądane”). Podobne uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze, należy położyć pacjenta z uniesionymi do góry kończynami oraz, jeżeli konieczne, należy podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej. Przejściowa hipotonia nie jest przeciwwskazaniem do podawania kolejnych dawek, które można podać bez trudności po zwiększeniu ciśnienia tętniczego krwi w następstwie uzupełnienia objętości płynów. U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub obniżonym ciśnieniem tętniczym krwi, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego po przyjęciu peryndoprylu. Działanie to jest spodziewane i zwykle nie powoduje przerwania leczenia. Jeżeli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, konieczne może okazać się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania peryndoprylu.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/kardiomiopatia przerostowa:

Tak jak inne inhibitory ACE, peryndopryl należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej lub zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenia czynności nerek:

W przypadku niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) dawka początkowa peryndoprylu powinna być dostosowana do klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”) i potem w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. U tych pacjentów rutynowa kontrola stężenia potasu i kreatyniny w surowicy jest częścią standardowego postępowania medycznego (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może prowadzić do dalszego zaburzenia czynności nerek. W takiej sytuacji obserwowano zwykle przemijającą ostrą niewydolność nerek. U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia. Szczególnie dotyczy to pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku, gdy równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U takich pacjentów, leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza, od małych dawek i ostrożnie je zwiększać. Ponieważ leczenie lekami moczopędnymi może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia tych stanów, należy przerwać ich stosowanie i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia peryndoprylem. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez uprzedniej choroby naczyń nerkowych, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle niewielkie i przemijające, zwłaszcza, kiedy peryndopryl był podawany jednocześnie

z lekiem moczopędnym. Częściej obserwuje się to u pacjentów z wcześniej występującą niewydolnością nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie stosowania leków moczopędnych i (lub) peryndoprylu.

Pacjenci hemodializowani:

U pacjentów dializowanych z użyciem błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE mogą wystąpić reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Transplantacja nerki:

Brak informacji dotyczących stosowania peryndoprylu u pacjentów po przebytej niedawno transplantacji nerki.

Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy:

Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani rzadko był obserwowany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Może on wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie peryndoprylu, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. W tych przypadkach, gdzie obrzęki ograniczone były do twarzy i warg zwykle ustępowały bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe mogą być stosowane w celu złagodzenia tych objawów.

Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może być śmiertelny. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani, co mogłoby powodować zamknięcie dróg oddechowych, należy zastosować leczenie przewidziane w stanach nagłych. Leczenie to może obejmować podanie adrenalinę i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, który nie był związany z leczeniem inhibitorami ACE może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL):

Rzadko, u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z użyciem siarczanu dekstranu występują zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych, można uniknąć, przerywając okresowo stosowanie inhibitorów ACE przed każdą aferezą.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania:

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas odczulania (np. jadom owadów błonkoskrzydłych) mogą wystąpić reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można uniknąć tych reakcji przerywając czasowo stosowanie inhibitorów ACE, jednakże pojawiają się one ponownie po nieumyślnym wznowieniu leczenia.

Niewydolność wątroby:

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu, który rozpoczyna się od żółtaczk cholestatycznej i prowadzi do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których występuje żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

Neutropenia/agranulocytoza/trombocytopenia/niedokrwistość:

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE opisywano neutropenię/agranulocytozę, trombocytopenię i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub w sytuacji, gdy czynniki te występują łącznie, zwłaszcza, jeśli wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów występowały ciężkie infekcje, które były oporne na intensywne leczenie antybiotykami w niektórych przypadkach. W przypadku stosowania peryndoprylu u tych pacjentów należy okresowo kontrolować liczbę białych krwinek, a pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji.

Rasa:

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

Kaszel:

Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywany jest kaszel. Charakterystyczne jest to, że kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany przez inhibitor ACE należy wziąć pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub podczas znieczulenia środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może hamować powstawanie angiotensyny II, wtórnie do kompensacyjnie uwalnianej reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i bierze się pod uwagę, że jest wynikiem tego mechanizmu, można je skorygować przez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia:

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii to pacjenci z niewydolnością nerek, nieleczoną cukrzycą lub pacjenci jednocześnie stosujący leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub suplementy soli kuchennej zawierające potas, lub pacjenci przyjmujący inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy krwi (np. heparyna). Jeżeli jednocześnie stosowanie wyżej wymienionych produktów uznaje się za odpowiednie, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi.

Pacjenci z cukrzycą:

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle kontrolować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji. Leki przeciwcukrzycowe”).

Lit:

Nie jest zalecane przyjmowanie peryndoprylu w skojarzeniu z litem (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas:

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub substytutami soli zawierającymi potas (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

Ciąża:

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. Jeżeli kontynuowanie leczenia uważane jest za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Jeżeli ciąża zostanie potwierdzona, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć alternatywną terapię, jeżeli jest konieczna (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Zawartość laktozy

Ten produkt zawiera laktozę jednowodną. Lek 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 lekami i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne:

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, a zwłaszcza tych z niedoborem soli i (lub) płynów, może występować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE. Ryzyko wystąpienia działania hipotensyjnego można zmniejszyć przerywając podawanie leku moczopędnego bądź zwiększając ilość przyjmowanych płynów lub soli przed rozpoczęciem leczenia małymi i progresywnymi dawkami peryndoprylu.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub suplementy soli kuchennej zawierające potas

Chociaż stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostaje w granicach normy, to u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Dlatego też stosowanie peryndoprylu w skojarzeniu z wyżej wymienionymi lekami nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeżeli jednoczesne stosowanie jest wskazane z powodu występującej hipokaliemii, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit:

Odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności obserwowano podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększyć ryzyko wystąpienia toksycznego działania litu i nasilać już istniejące ryzyko występujące podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z litem, ale jeżeli skojarzenie to jest konieczne, należy często kontrolować stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym kwas acetylosalicylowy w dawce ≥ 3 g/dobę:

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. Dodatkowo leki NLPZ i inhibitory ACE wykazują działanie addycyjne prowadzące do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, co może powodować pogorszenie czynności nerek. Działanie to jest zazwyczaj odwracalne. Rzadko może wystąpić ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, tj. u osób w wieku podeszłym lub odwodnionych.

Leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia:

Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie hipotensyjne peryndoprylu. Jednoczesne stosowanie nitrogliceryny i innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Leki przeciwcukrzycowe:

Wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. To zjawisko, wydaje się być bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, beta-adrenolityki, azotany:

Peryndopryl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (gdy jest on stosowany jako lek trombolityczny), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami i (lub) azotanami.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/ środki znieczulające ogólnie:

Jednoczesne stosowanie niektórych środków znieczulających ogólnie, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

Leki sympatykomimetyczne:

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka.

U pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Jeżeli ciąża zostanie potwierdzona, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć alternatywną terapię, jeżeli jest konieczna.

Narażenie na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje toksyczne działanie na płód u ludzi (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) i toksyczne dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).

Jeżeli narażenie na inhibitor ACE nastąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE powinny być uważnie obserwowane ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią:

Nie wiadomo, czy peryndopryl przenika do mleka matki. Z powodu braku wystarczających danych, nie zaleca się stosowania peryndoprylu u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych, należy wziąć pod uwagę, że sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub znużenie.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane były obserwowane podczas leczenia peryndoprylem z następującą częstością:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie hematokrytu, trombocytopenia, leukopenia/neutropenia oraz przypadki agranulocytozy lub pancytopenii, były zgłaszane bardzo rzadko. U pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej obserwowane były bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: zaburzenia nastroju lub snu.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje

Bardzo rzadko: splątanie

Zaburzenia oka:

Często: zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: szum w uszach

Zaburzenia serca i naczyń:

Często: niedociśnienie tętnicze i objawowe niedociśnienie tętnicze

Bardzo rzadko: arytmia, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego i udar, prawdopodobnie wtórne do nasilonego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

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 błony śluzowej jamy ustnej

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka skórna, świąd

Niezbyt często: obrzęk twarzy, kończyn, ust, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).
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:

Często: astenia

Niezbyt często: nadmierna potliwość

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:

Może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia ustępująca po przerwaniu stosowania produktu leczniczego, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, ciężką niewydolnością serca i nadciśnieniem pochodzenia nerkowo-naczyniowego. Rzadko obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny w surowicy.

Badania kliniczne

Podczas randomizowanego badania EUROPA, raportowano tylko ciężkie przypadki działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u: 16 (0,3%) z 6122 pacjentów otrzymujących peryndopryl i 12 (0,2%) z 6107 pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych peryndoprylem, niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3 pacjentów, nagłe zatrzymanie akcji serca u 1 pacjenta. Więcej pacjentów zostało wyłączonych z powodu kaszlu, niedociśnienia tętniczego lub innej nietolerancji na peryndopryl niż na placebo, odpowiednio 6,0% (n=366) w stosunku do 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, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, palpitacje, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel. Zalecanym leczeniem przedawkowania jest dożylnie podanie roztworu chlorku sodu. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji jak we wstrząsie. Jeżeli jest to możliwe, należy również rozważyć podanie angiotensyny II i (lub) dożylnie katecholamin. Peryndopryl można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). W przypadku wystąpienia opornej na leczenie bradykardii, należy okresowo zastosować elektrostymulację serca. Czynności życiowe, stężenie elektrolitów oraz stężenie kreatyniny należy stale kontrolować.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), peryndopryl.

KodATC: C09AA04

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 działającej kurcząco na naczynia angiotensyny II oraz powodującą rozkład rozszerzającej naczynia bradykininy do nieczynnych heptapeptydów.

Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego regulującego wydzielanie reniny) i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ enzym konwertujący angiotensynę inaktywuje bradykininę, zahamowanie aktywności enzymu konwertującego powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe jest, że ten mechanizm odpowiada za obniżanie ciśnienia tętniczego krwi oraz jest częściowo odpowiedzialny za określone działanie niepożądane (np. kaszel).

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

Nadciśnienie tętnicze

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim; obserwowano zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi zarówno w pozycji leżącej i stojącej. Peryndopryl zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, co powoduje obniżenie ciśnienia krwi. W konsekwencji zwiększenie przepływu obwodowego, bez wpływu na częstość akcji serca.

Następuje zwiększenie przepływu krwi przez nerki, podczas gdy filtracja kłębuszkowa (GFR) pozostaje zazwyczaj niezmieniona.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje pomiędzy 4 i 6 godziną po podaniu pojedynczej dawki i utrzymuje się przynajmniej przez 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 następuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, normalizacja wartości ciśnienia tętniczego jest osiągana w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez wystąpienia tachyfilaksji.

Przerwanie leczenia nie powoduje efektów z odbicia.

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

U ludzi potwierdzono właściwości rozszerzające naczynia peryndoprylu. Poprawia on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza stosunek grubości mięśniówki do średnicy światła w małych tętnicach.

Terapia skojarzona z tiazydowymi lekami moczopędnymi wykazuje działanie synergiczne typu addycyjnego. Skojarzenie inhibitorów ACE z tiazydami zmniejsza również ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywoływanej przez leki moczopędne.

Niewydolność serca

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego.

Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały:

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

W badaniach porównawczych po pierwszym podaniu dawki początkowej 2 mg peryndoprylu u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca nie wykazano znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z placebo.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

Badanie kliniczne EUROPA, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo trwało 4 lata. Dwanaście tysięcy dwustu osiemnastu pacjentów (12218) w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej peryndopryl w dawce 8 mg (n=6110) lub grupy otrzymującej placebo (n=6108).

Badana populacja miała potwierdzoną chorobę wieńcową bez objawów klinicznych niewydolności

serca. Ogółem, 90 % pacjentów miało przebyty zawał i (lub) zabieg rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. U większości z pacjentów badany lek był dodawany do standardowej terapii włączając leki przeciwpłytkowe, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki. Głównymi kryteriami oceny była śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawały serca nie zakończone zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca ze skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem w dawce 8 mg raz na dobę wykazało znamienne zmniejszenie bezwzględnego wystąpienia pierwszorzędnego 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 o 2,2% w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka o 22,4% (95% CI [12,0;31,6] - $p<0,001$), w porównaniu z placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym, peryndopryl wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenie po 1 godzinie. Biodostępność wynosi 65% do 70%,

Około 20% całkowitej ilości wchłoniętego peryndoprylu jest przekształcana w peryndoprylat, czynny metabolit. Dodatkowo, oprócz czynnego peryndoprylatu, tworzy się pięć nieczynnych metabolitów peryndoprylu. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę. Maksymalne stężenie peryndoprylatu jest osiągane w ciągu 3 do 4 godzin.

Spożycie pokarmów zmniejsza przemianę peryndoprylu w peryndoprylat i w związku z tym jego biodostępność. Peryndopryl należy przyjmować doustnie w dawce pojedynczej raz na dobę, przed porannym posiłkiem.

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Stopień wiązania z białkami jest niewielki (frakcja związana peryndoprylatu z konwertazą angiotensyny wynosi mniej niż 30%), ale zależny od stężenia. Peryndoprylat jest wydalany z moczem i okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 3 do 5 godzin. Dysocjacja peryndoprylatu związanego z konwertazą angiotensyny powoduje, że „efektywny” okres półtrwania wynosi 25 godzin, co powoduje, iż stan równowagi następuje w ciągu 4 dni.

Nie obserwowano kumulacji peryndoprylu w organizmie podczas wielokrotnego podawania.

Eliminacja peryndoprylatu jest wolniejsza u pacjentów w wieku podeszłym oraz u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy dostosować w zależności od stopnia niewydolności (klirens kreatyniny). Peryndoprylat jest usuwany z krążenia przez dializę; jego klirens wynosi 70 ml/min. Farmakokinetyka peryndoprylu jest zmieniona u pacjentów z marskością wątroby; klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość utworzonego peryndoprylatu jest niezmienną, a zatem nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podania” i 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (na szczurach i małpach), narządem ocenianym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.

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

Badania toksycznego wpływu na rozmnażanie (u szczurów, myszy, królików i małp) nie wykazały działania embriotoksycznego i teratogennego. Jednakże inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny powodują działania niepożądane w późnej fazie rozwoju płodu, powodując u gryzoni i królików, śmierć płodu i wady wrodzone, uszkodzenie nerek, jak również zwiększenie śmiertelności przed- i pourodzeniowej.

Nie zaobserwowano działania rakotwórczego w długoterminowych badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka hydrofobowa koloidalna
Celuloza mikrokryształiczna
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium: 14, 20, 28, 30, 56 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO