

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Perilan	2 mg, tabletki
Perilan	4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Perilan, 2 mg, tabletki:

Każda tabletką zawiera 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 1,669 mg peryndoprylu.

Perilan, 4 mg, tabletki:

Każda tabletką zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 3,338 mg peryndoprylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

2 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczoną cyfrą 2 po jednej stronie.

4 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z rowkiem dzielącym po jednej stronie i z wytłoczoną cyfrą 4 po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze:

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca:

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Stabilna choroba niedokrwienna serca:

Zmniejszenie ryzyka incydentów sercowych u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego i (lub) po zabiegu przezskórnej, śródnaczyniowej angioplastyki wieńcowej

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Perilan należy przyjmować raz na dobę, rano, przed posiłkiem, popijając odpowiednią ilością płynu (np. wody).

Dawkę należy dobrać indywidualnie dla każdego pacjenta (patrz punkt 4.4), w zależności od zmian ciśnienia tętniczego w reakcji na leczenie.

Nadciśnienie tętnicze:

Peryndopryl z tert-butyloaminą może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innej grupy.

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

U pacjentów ze znacznym pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

(w szczególności pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem elektrolitów i (lub) płynów, niewyrównaną niewydolnością serca i (lub) ciężkim nadciśnieniem tętniczym) po podaniu dawki początkowej może wystąpić znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego. U tych pacjentów zaleca

się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 2 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza.

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

Po rozpoczęciu leczenia peryndoprylem z tert-butyloaminą, szczególnie u pacjentów leczonych równocześnie lekami moczopędnymi może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Ponieważ u tych pacjentów może występować niedobór elektrolitów i (lub) płynów, zalecana jest ostrożność. W miarę możliwości lek moczopędny należy odstawić 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem z tert-butyloaminą (patrz punkt 4.4).

W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można odstawić leku moczopędnego, leczenie peryndoprylem z tert-butyloaminą należy rozpocząć od dawki wynoszącej 2 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy krwi. Kolejne dawki peryndoprylu z tert-butyloaminą należy dostosować w zależności od zmian ciśnienia tętniczego, uzyskanych w reakcji na leczenie. W razie konieczności można ponownie zastosować lek moczopędny. U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki wynoszącej 2 mg, którą można stopniowo zwiększyć do 4 mg po miesiącu leczenia, a następnie, jeśli to konieczne, do 8 mg, w zależności od czynności nerek (patrz tabela poniżej).

Objawowa niewydolność serca:

Zaleca się, aby leczenie peryndoprylem z tert-butyloaminą, na ogół podawanym w skojarzeniu z lekiem moczopędnym nie oszczędzającym potasu i (lub) z digoksyną i (lub) z beta-adrenolitykiem rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza, od zalecanej dawki początkowej wynoszącej 2 mg, podawanej rano.

Dawkę tę można zwiększać o 2 mg w odstępach nie krótszych niż 2 tygodnie, do dawki 4 mg jeden raz na dobę, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Dawkę należy dostosowywać na podstawie reakcji klinicznej danego pacjenta.

W przypadku ciężkiej niewydolności serca oraz u innych pacjentów należących do grupy dużego ryzyka (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i ze skłonnością do występowania zaburzeń elektrolitowych, pacjenci otrzymujący równocześnie leki moczopędne i (lub) leki rozszerzające naczynia) leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą (patrz punkt 4.4).

U pacjentów, u których występuje duże ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego, np. u pacjentów z niedoborem elektrolitów z hiponatremią lub bez hiponatremii, u pacjentów z hipowolemią lub po intensywnym leczeniu lekami moczopędnymi, zaburzenia te powinny być wyrównane przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem z tert-butyloaminą. Ciśnienie tętnicze, czynność nerek i stężenie potasu w surowicy należy dokładnie kontrolować, zarówno przed, jak i w trakcie leczenia peryndoprylem z tert-butyloaminą (patrz punkt 4.4).

Stabilna choroba niedokrwienna serca:

Stosowanie peryndoprylu z tert-butyloaminą należy rozpocząć od dawki wynoszącej 4 mg raz na dobę przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie zwiększyć do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek i pod warunkiem dobrej tolerancji dawki 4 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać dawkę 2 mg jeden raz na dobę przez tydzień, a potem 4 mg jeden raz na dobę przez następny tydzień, przed zwiększeniem dawki maksymalnie do 8 mg na dobę, w zależności od czynności nerek (patrz tabela 1 „Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek”). Dawkę można zwiększać tylko pod warunkiem, że poprzednia, mniejsza dawka była dobrze tolerowana.

Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek:

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy ustalić na podstawie klirensu kreatyniny, w sposób pokazany w tabeli 1, poniżej:

Tabela 1: Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek

<i>Klirens kreatyniny (ml/min)</i>	<i>Dawka zalecana</i>
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg na dobę
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg na dobę
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg co drugą dobę
Pacjenci hemodializowani*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg w dniu dializy

* Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 ml/min. W przypadku pacjentów hemodializowanych, dawkę należy podawać po dializie.

Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności wątroby:

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież:

Nie zaleca się stosowania peryndoprylu z tert-butyloaminą u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na peryndopryl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, lub na jakikolwiek inny inhibitor ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE w wywiadzie.
- Dziedziczny 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 niedokrwienna serca:

Jeśli w ciągu pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem wystąpi incydent niestabilnej dusznicy bolesnej (poważny lub nie), przed podjęciem decyzji o dalszym leczeniu należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Niedociśnienie tętnicze:

Inhibitory ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze jest rzadko obserwowane u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów z niedoborem płynów, np. w wyniku stosowania leków moczopędnych, ograniczenia podaży soli w diecie, dializoterapii, biegunki lub wymiotów, albo u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). Objawowe niedociśnienie obserwowano u pacjentów z objawową niewydolnością serca, z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia tętniczego jest największe u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, o czym świadczy stosowanie dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, hiponatremia lub zaburzenia czynności nerek. U pacjentów o większym ryzyku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia i zwiększanie dawki należy prowadzić pod ścisłą kontrolą (patrz punkty 4.2 i 4.8). Podobne uwagi dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami naczyniowo- mózgowymi, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo - mózgowy.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach i w razie konieczności, podać roztwór soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie tętnicze nie stanowi przeciwwskazania do podania kolejnych dawek, które zazwyczaj można stosować bez problemu, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się po uzupełnieniu płynów.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, podanie produktu leczniczego Perilan może spowodować dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie to jest zgodne z przewidywaniami i zazwyczaj nie wymaga przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie stanie się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia peryndoprylem z tert-butyloaminą.

Zwężenie zastawki aortalnej i zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa:

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, peryndopryl należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej i zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca, np. w wyniku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenia czynności nerek:

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min), dawkę początkową peryndoprylu należy dostosować w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2), a następnie od reakcji pacjenta na leczenie. U tych pacjentów rutynowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi jest niezbędnym elementem postępowania (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może prowadzić do dodatkowego pogorszenia czynności nerek. W takich sytuacjach opisywano występowanie ostrej niewydolności nerek, zazwyczaj odwracalnej.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki leczonych inhibitorami ACE obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zazwyczaj ustępujące po przerwaniu leczenia. Zmiany te mogą występować szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek. Jeśli równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo - nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko znacznego niedociśnienia tętniczego

i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim, z zastosowaniem małych dawek i ostrożnym zwiększaniem dawki. Ponieważ stosowanie leków moczopędnych może przyczyniać się do powstania wymienionych powikłań, w pierwszych tygodniach leczenia peryndoprylem z tert-butyloaminą należy je odstawić i kontrolować czynność nerek.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez wyraźnych oznak wcześniejszej choroby naczyniowej nerek, występowało zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zwykle nieznaczne i przemijające, szczególnie często w przypadku jednoczesnego stosowania peryndoprylu z tert-butyloaminą i leku moczopędnego. Występowanie tych zmian jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie stosowania leku moczopędnego i (lub) peryndoprylu z tert-butyloaminą.

Pacjenci leczenia hemodializą:

U pacjentów dializowanych z użyciem błon wysokoprzepływowych i leczonych równocześnie inhibitorem ACE opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.

Przeszczepienie nerki:

Brak doświadczeń dotyczących podawania peryndoprylu z tert-butyloaminą u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepieniu nerki.

Nadwrażliwość/Obrzęk naczyńioruchowy:

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym również peryndoprylem z tert-butyloaminą rzadko opisywany był obrzęk naczyńioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Może on wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie peryndoprylu z tert-butyloaminą oraz monitorować stan pacjenta aż do całkowitego ustąpienia objawów.

Obrzęk obejmujący tylko twarz i wargi zazwyczaj ustępował bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe były przydatne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczyńioruchowy krtani może prowadzić do zgonu. Jeśli obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani i może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, nie związanym z leczeniem inhibitorem ACE, mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas otrzymywania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3).

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

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) przy użyciu siarczanu dekstranu występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych można uniknąć przez czasowe przerwanie leczenia inhibitorem ACE przed każdym zabiegiem aferezy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania:

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów reakcji tych można uniknąć przez czasowe przerwanie leczenia inhibitorem ACE, ale nawracają w przypadku nieumyślnego, ponownego podania preparatu.

Niewydolność wątroby:

W rzadkich przypadkach stosowanie inhibitorów ACE było związane z występowaniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczk cholestatycznej i postępującego do piorunującej martwicy wątroby, a niekiedy zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których pojawia się żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy odstawić lek i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/Agranulocytoza/Małopłytkowość/Niedokrwistość:

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE opisywano występowanie neutropenii/agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej były opisywane u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Peryndopryl należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z kolagenozami, otrzymujących leki immunosupresyjne, allopurynol lub prokainamid albo w przypadku współwystępowania tych czynników, szczególnie jeśli występowały wcześniej zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów dochodziło do rozwoju ciężkich zakażeń, w niewielkiej liczbie przypadków nie reagujących na intensywną antybiotykoterapię. W przypadku stosowania peryndoprylu u pacjentów z tej grupy zaleca się okresowe kontrolowanie liczby krwinek białych, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania jakichkolwiek objawów zakażenia.

Rasa:

Inhibitory ACE częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Podobnie jak inne inhibitory ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie na skutek większej częstości występowania stanów niskoreninowych w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel:

Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywano kaszel. Typowy kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany przez inhibitory ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie:

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub w przypadku znieczulenia z użyciem leków wywołujących niedociśnienie tętnicze, peryndopryl z tert-butyloaminą może blokować wytwarzanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na dobę przed operacją. W przypadku występowania niedociśnienia tętniczego

spowodowanego tym mechanizmem można je wyrównywać przez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

Hiperkaliemia:

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Pacjenci szczególnie narażeni na wystąpienie hiperkaliemii to pacjenci z niewydolnością nerek, niewyrównaną cukrzycą, pacjenci przyjmujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas lub inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparynę). Jeśli jednocześnie stosowanie wyżej wymienionych preparatów jest konieczne, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Pacjenci z cukrzycą:

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy ściśle monitorować stężenie glukozy we krwi w pierwszym miesiącu stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Lit:

Na ogół nie zaleca się leczenia skojarzonego litem i peryndoprylem (patrz punkt 4.5).

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

Na ogół nie zaleca się stosowania peryndoprylu w skojarzeniu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub substytutami soli zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

Ciąża:

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. Jeśli kontynuowanie stosowania inhibitora ACE nie jest bezwzględnie konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie inhibitorem ACE należy niezwłocznie przerwać i, w razie potrzeby, rozpocząć stosowanie innego leku (patrz punkty 4.3 i 4.6).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne:

U pacjentów otrzymujących leki moczopędne, w szczególności u pacjentów z hipowolemią i (lub) niedoborem elektrolitów, po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Ryzyko działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez odstawienie leku moczopędnego, zwiększenie podaży płynów lub elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększającymi dawkami peryndoprylu.

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

Wprawdzie stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostaje w zakresie wartości prawidłowych, ale u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może występować hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego nie zaleca się podawania peryndoprylu w skojarzeniu z wyżej wymienionymi preparatami (patrz punkt 4.4). Jeśli ze względu na potwierdzoną hipokaliemię wskazane jest jednocześnie podawanie tych leków, należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit:

Podczas stosowania litu w skojarzeniu z inhibitorami ACE opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie działania toksycznego. Podawanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać ryzyko toksycznego działania litu i nasilać już zwiększone ryzyko toksyczności litu podczas stosowania inhibitorów ACE. Nie zaleca się stosowania peryndoprylu

jednocześnie z litem, ale jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy ściśle monitorować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym aspiryna w dawce ≥ 3 g/dobę:

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE. Ponadto NLPZ i inhibitory ACE wywierają addytywne działanie zwiększające stężenie potasu w surowicy i mogą powodować pogorszenie czynności nerek. Działania te są zazwyczaj odwracalne. W rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, np. u osób w podeszłym wieku lub odwodnionych może występować ostra niewydolność nerek.

Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne:

Jednoczesne stosowanie tych preparatów może nasilać działanie hipotensyjne peryndoprylu. Jednoczesne stosowanie nitrogliceryny i innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia krwionośne może dodatkowo obniżać ciśnienie tętnicze krwi.

Leki przeciwcukrzycowe:

Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulin, doustnych leków hipoglikemizujących) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy w surowicy, z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Jest to bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

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

Peryndopryl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (stosowanym jako lek przeciwzakrzepowy), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami i (lub) azotanami.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/Leki przeciwpсихotyczne/Leki znieczulające:

Stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i przeciwpсихotycznych w skojarzeniu z inhibitorami ACE może powodować dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Sympatykomimetyki:

Sympatykomimetyki mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE. Leki zobojętniające mogą zmniejszać biodostępność peryndoprylu.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża:

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w 2 i 3 trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jeśli u pacjentek planujących ciążę nie jest bezwzględnie konieczna kontynuacja leczenia inhibitorem ACE, należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku.

Wiadomo, że narażenie na działanie inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) w drugim i trzecim trymestrze ciąży u ludzi powoduje toksyczne działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”). Jeśli wystąpiło narażenie na działanie inhibitora ACE od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki. Noworodki, których matki

przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja:

Nie wiadomo, czy peryndopryl przenika do mleka kobiecego. Dlatego nie zaleca się stosowania peryndoprylu z tert-butyloaminą u kobiet karmiących piersią.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak w przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać, że niekiedy mogą występować zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych wymienionych poniżej jest następująca: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).

	często	niezbyt często	bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne		zaburzenia nastroju lub zaburzenia snu	
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, parestezje		
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika	szum uszny		
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie tętnicze i objawy wynikające z niedociśnienia		zaburzenia rytmu serca, dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego i udar, prawdopodobnie wtórne do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, duszność	skurcz oskrzeli	eozynofilowe zapalenie płuc, nieżyt 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			zapalenie wątroby albo cytolityczne, albo cholestatyczne (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd	obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4)	rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		kurcze mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		niewydolność nerek	ostra niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja	
Zaburzenia ogólne	osłabienie	pocenie się	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, małopłytkowość, leukopenia/neutropenia, agranulocytoza lub pancytopenia; u pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH opisywano przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.4)

Badania diagnostyczne:

Możliwe jest wystąpienie zwiększonego stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu oraz hiperkaliemia, która ustępuje po przerwaniu leczenia. Zmiany te mogą pojawić się szczególnie w przypadku niewydolności nerek, ciężkiej niewydolności serca i nadciśnienia naczyniowo-nerkowego. Rzadko obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny w surowicy.

Badania kliniczne:

W badaniu EUROPA (w fazie z randomizacją) gromadzono zgłoszenia dotyczące tylko ciężkich działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u kilku pacjentów: 16 (0,3%) z 6122 pacjentów leczonych peryndoprylem i 12 (0,2%) z 6107 pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych peryndoprylem, niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 osób, obrzęk naczynioruchowy u 3 osób, a nagłe zatrzymanie krążenia u 1 pacjenta. Więcej pacjentów wycofało się z udziału w badaniu z powodu kaszlu, niedociśnienia tętniczego lub innych objawów nietolerancji peryndoprylu niż w grupie otrzymującej placebo: odpowiednio 6,0% (n=366) w porównaniu z 2,1% (n=129).

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone.

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

Zalecaną metodą leczenia w przypadku przedawkowania jest dożylny wlew roztworu soli fizjologicznej. W razie wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy położyć w pozycji jak we wstrząsie. Można również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin, jeśli leki te są dostępne. Peryndopryl może być usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy. (Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Pacjenci leczeni hemodializą). W przypadku bradykardii odpornej na leczenie farmakologiczne wskazane jest zastosowanie rozrusznika serca. Konieczne jest ciągłe monitorowanie parametrów życiowych oraz stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: C09AA – inhibitory konwertazy angiotensyny, kod ATC: C09A A04 peryndopryl

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę, ACE). Enzym konwertujący, czyli kinaza, jest egzoptydazą, która umożliwia przekształcenie angiotensyny I w naczyniozężającą angiotensynę II, a ponadto powoduje rozpad rozszerzającej naczynia bradykininy do nieczynnego heptapeptydu. Hamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego na uwalnianie reniny) i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ konwertaza angiotensyny inaktywuje bradykininę, hamowanie ACE prowadzi również do zwiększenia aktywności krążących i miejscowych układów kalikreiny-kininy (a w efekcie również do aktywacji układu prostaglandyn). Możliwe, że ten mechanizm przyczynia się do działania obniżającego ciśnienie tętnicze inhibitorów ACE i jest częściowo odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane leków z tej grupy (np. kaszel). Peryndopryl działa za pośrednictwem czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity nie wykazują działania hamującego konwertazę angiotensyny *in vitro*.

Nadciśnienie tętnicze:

Peryndopryl działa we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego – łagodnym, umiarkowanym i ciężkim, powodując zmniejszenie ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego. W konsekwencji zwiększa się przepływ krwi przez naczynia obwodowe bez wpływu na częstość akcji serca.

Przepływ krwi przez nerki z reguły zwiększa się, natomiast wskaźnik przesączania kłębuszkowego zazwyczaj pozostaje niezmieniony.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest najsilniejsze między 4 a 6 godziną po podaniu dawki pojedynczej i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Skuteczność w przypadku najmniejszego stężenia w osoczu wynosi 87-100% skuteczności podczas stężenia największego.

Zmniejszenie ciśnienia tętniczego występuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, normalizacja ciśnienia tętniczego następuje w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez objawów tachyfilaksji.

Przerwanie leczenia nie powoduje nadciśnienia „z odbicia”.

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory.

Potwierdzono, że u ludzi peryndopryl wykazuje właściwości rozszerzające naczynia krwionośne.

Poprawia on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza stosunek grubości błony środkowej do średnicy światła małych tętnic.

Leczenie wspomagające z zastosowaniem tiazydowego leku moczopędnego skutkuje synergizmem addytywnym. Leczenie skojarzone inhibitorem ACE i tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza także ryzyko hipokaliemii wywołanej przez diuretyki.

Niewydolność serca:

Peryndopryl z tert-butyloaminą zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego.

Badania z udziałem pacjentów z niewydolnością serca wykazały:

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

W badaniach porównawczych podanie pierwszej dawki 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą pacjentom z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca nie powodowało istotnego zmniejszenia ciśnienia tętniczego w porównaniu z placebo.

Pacjenci ze stabilną chorobą niedokrwienną serca:

Badanie EUROPA było wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniem klinicznym z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, pod kontrolą placebo, prowadzonym przez 4 lata.

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

U grupy objętej badaniem stwierdzono chorobę niedokrwienną serca bez objawów klinicznych niewydolności serca. Ogółem 90% pacjentów przebyło w przeszłości zawał mięśnia sercowego i (lub) zabieg przezskórnej, śródnaczyniowej angioplastyki wieńcowej. Większość pacjentów otrzymywało badany lek jako uzupełnienie standardowego leczenia, obejmującego leki przeciwplatekcyjne, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki.

Głównym kryterium skuteczności była łączna częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów mięśnia sercowego nie zakończonych zgonem i (lub) zatrzymań czynności serca z udaną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem w dawce 8 mg raz na dobę powodowało istotne bezwzględne zmniejszenie ryzyka osiągnięcia głównego punktu końcowego o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka o 20%, 95% CI [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).

U pacjentów z przebytym zawałem mięśnia sercowego i (lub) po zabiegu przezskórnej, śródnaczyniowej angioplastyki wieńcowej obserwowano bezwzględne zmniejszenie ryzyka osiągnięcia głównego punktu końcowego o 2,2%, 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, wchłanianie peryndoprylu jest szybkie, a maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu godziny. Biodostępność wynosi 65-70%.

Około 20% całkowitej ilości wchłoniętego peryndoprylu jest przekształcane do czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Oprócz czynnego peryndoprylatu, z peryndoprylu powstaje pięć nieczynnych metabolitów. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu uzyskiwane jest w ciągu 3-4 godzin.

Ponieważ spożycie pokarmu zmniejsza przemianę do peryndoprylatu, a więc również biodostępność, peryndopryl z tert-butyloaminą należy podawać doustnie w pojedynczej dawce dobowej, rano przed posiłkiem.

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Wiązanie z białkami jest nieznaczne (wiązanie peryndoprylatu z konwertazą angiotensyny wynosi mniej niż 30%), ale jest zależne od stężenia.

Peryndoprylat jest wydalany w moczu, a okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 3-5 godzin. Dysocjacja peryndoprylatu związanego z konwertazą angiotensyny daje „efektywny” okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 25 godzin, a stan stacjonarny osiągany jest w ciągu 4 dni. Po podaniu wielokrotnym nie obserwuje się kumulacji peryndoprylu.

Wydalanie peryndoprylu jest zmniejszone u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek.

W niewydolności nerek wskazane jest dostosowanie dawki w zależności od stopnia zaburzeń (klirensu kreatyniny).

Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 ml/min.

Kinetyka peryndoprylu zmienia się u pacjentów z marskością wątroby - klirens wątrobowy związku macierzystego zmniejsza się o połowę. Jednak ilość wytwarzanego peryndoprylatu nie zmniejsza się, dlatego dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz także punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po długotrwałym stosowaniu doustnym (u szczurów i małp) narządem docelowym były nerki, w których występowały uszkodzenia o charakterze odwracalnym.

Nie obserwowano działania mutagennego w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (u szczurów, myszy, królików i małp) nie wykazały szkodliwego wpływu na rozwój zarodka ani działania teratogennego. Wykazano jednak, że jako grupa, inhibitory konwertazy angiotensyny wpływają szkodliwie na późny okres rozwoju płodowego, powodując obumarcie płodu i wady wrodzone u gryzoni i królików. Obserwowano zmiany w nerkach i zwiększenie śmiertelności około- i poporodowej.

W badaniach długoterminowych u szczurów i myszy nie obserwowano działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylobetadeks

Celuloza mikrokrystaliczna

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana

Polakrylina potasowa

Krzemu dwutlenek

Krzemionka koloidalna bezwodna

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.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium.

Wielkość opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 500 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

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**