

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prenessa, 8 mg, tabletki

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 6,68 mg peryndoprylu.

Substancja pomocnicza: 137,33 mg laktozy/tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Okrągłe, białe, lekko dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami, z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Stabilna choroba wieńcowa

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się przyjmowanie peryndoprylu raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

Dawkę leku należy ustalać indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta (patrz punkt 4.4) oraz zmian wartości ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na leczenie.

Nadciśnienie tętnicze:

Peryndopryl można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z preparatami z innych grup leków przeciwnadciśnieniowych.

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

U pacjentów ze wzmożoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem elektrolitów i (lub) zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej, niewyrównaną niewydolnością serca lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może dochodzić do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U takich pacjentów zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym.

Po miesiącu leczenia dawkę dobową produktu leczniczego można zwiększyć do 8 mg, podawanych raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia peryndoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie u pacjentów jednocześnie leczonych lekami moczopędnymi. Z tego względu zalecane jest zachowanie ostrożności, gdyż u tych pacjentów mogą występować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej.

Jeżeli jest to możliwe, leczenie lekami moczopędnymi należy przerwać na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać stosowania leków moczopędnych, leczenie peryndoprylem należy rozpoczynać od dawki 2 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy krwi. Dalsze dawkowanie peryndoprylu powinno być dostosowane do zmian wartości ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na leczenie. Jeżeli jest to konieczne, można powrócić do podawania leków moczopędnych.

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

Stabilna choroba wieńcowa

Leczenie peryndoprylem należy rozpocząć od dawki 4 mg podawanej raz na dobę przez dwa tygodnie, a następnie zwiększyć dawkę do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek i tolerancji dawki 4 mg.

Pacjenci w wieku podeszłym powinni otrzymać lek w dawce 2 mg raz na dobę przez tydzień, następnie 4 mg przez kolejny tydzień, przed zwiększeniem dawki do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek (patrz tabela 1 „Dostosowanie dawkowania w niewydolności nerek”). Zwiększanie dawki jest dopuszczalne jedynie u pacjentów dobrze tolerujących lek w poprzednio stosowanej (mniejszej) dawce.

Dostosowanie dawkowania w niewydolności nerek

Dawkowanie leku u pacjentów z niewydolnością nerek należy ustalać na podstawie wartości klirensu kreatyniny (Cl_{kr}) (patrz tabela 1).

Tabela 1. Dostosowanie dawkowania w niewydolności nerek.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka zalecana
$Cl_{kr} \geq 60$	4 mg na dobę
$30 < Cl_{kr} < 60$	2 mg na dobę
$15 < Cl_{kr} < 30$	2 mg co drugi dzień
Pacjenci poddawani hemodializie, $Cl_{kr} < 15^*$	2 mg w dniu dializy

* Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min. Pacjenci poddawani hemodializie powinni przyjmować peryndopryl po zakończeniu zabiegu dializy.

Dostosowanie dawkowania w niewydolności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i dlatego stosowanie peryndoprylu w tej grupie wiekowej pacjentów nie jest zalecane.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na peryndopryl, którąkolwiek substancję pomocniczą produktu lub inny inhibitor ACE;
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE;
- 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

Choroba wieńcowa o stabilnym przebiegu

W przypadku wystąpienia epizodu niestabilnej dławicy piersiowej (ciężkiego lub nie) podczas pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści i ryzyka, przed kontynuacją leczenia.

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, obserwowane jest częściej u pacjentów odwodnionych, na przykład z powodu stosowania leków moczopędnych, ograniczenia sodu w diecie, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty, albo u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z niewydolnością nerek 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 objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia i dostosowywanie dawki leku wymagają ścisłego nadzoru medycznego (patrz punkty 4.2 i 4.8). Podobne uwagi dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobami naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może prowadzić do wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć w pozycji leżącej na plecach i, jeżeli jest to konieczne, podać we wlewie dożylnym 0,9% roztwór chlorku sodu. Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza stosowania kolejnych dawek, co zazwyczaj odbywa się bez komplikacji, gdy ciśnienie tętnicze krwi zwiększy się wraz ze zwiększeniem objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu peryndoprylu. Takiego działania należy się spodziewać i zwykle nie jest ono wskazaniem do przerywania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie peryndoprylu.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak inne inhibitory ACE, peryndopryl należy podawać z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej lub zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (jak w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub w kardiomiopatii przerostowej).

Niewydolność nerek

W przypadku niewydolności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min), początkową dawkę peryndoprylu należy dostosować w zależności od wartości klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2), a następnie w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. U tych pacjentów rutynowa kontrola stężenia potasu oraz kreatyniny w surowicy krwi jest częścią standardowego postępowania medycznego (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE może prowadzić do dalszego zaburzenia czynności nerek. W takich sytuacjach opisywano wystąpienie zwykle przemijającej, ostrej niewydolności nerek.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle ustępujące po przerywaniu podawania leku. Szczególnie dotyczy to pacjentów z niewydolnością nerek. W sytuacji, kiedy równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek jest zwiększone. U takich pacjentów, leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza, od małych dawek i ostrożnie je zwiększać. Ze względu na fakt, że leczenie lekami moczopędnymi

może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia tych stanów, należy przerwać ich podawanie 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 niewielkiego stopnia i przemijające, zwłaszcza gdy peryndopryl stosowano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie stosowania leku moczopędnego i (lub) peryndoprylu.

Pacjenci poddawani hemodializie

U pacjentów poddawanych dializom z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (ang. „high flux”) i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE opisywano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć stosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup.

Transplantacja nerki

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania peryndoprylu u pacjentów niedawno poddanych transplantacji nerki.

Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy

Opisywano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8). Może on wystąpić na każdym etapie leczenia. W takich przypadkach należy bezzwłocznie przerwać podawanie peryndoprylu i wdrożyć odpowiedni nadzór medyczny, do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęk ograniczony do twarzy i warg zwykle ustępuje samoistnie bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe pomagają w złagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy obejmujący krtani może być śmiertelny. W przypadku zajęcia obrzękiem języka, głośni lub krtani, mogącego powodować zamknięcie dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie przewidziane w stanach nagłych. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent wymaga ścisłego nadzoru lekarskiego 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, u których w przeszłości wystąpił obrzęk naczynioruchowy, niezwiązany z przyjmowaniem inhibitorów ACE, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3).

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

Rzadko, u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE i poddanych aferezie lipoprotein o małej gęstości (LDL) z zastosowaniem siarczanu dekstranu występują zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Czasowe odstawienie inhibitora ACE przed zabiegiem aferezy pozwala na uniknięcie tych reakcji.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE podczas leczenia odczulającego (na przykład jadem owadów błonkoskrzydłych) opisywano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów można uniknąć wystąpienia tych reakcji poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, ale nawracają one po nieumyślnym ponownym zastosowaniu.

Niewydolność wątroby

Rzadko, leczenie inhibitorami ACE jest związane z występowaniem 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 wystąpi żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Neutropenia / agranulocytoza / małopłytkowość / niedokrwistość

Neutropenia, agranulocytoza, trombocytopenia i niedokrwistość występowały u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, otrzymujących leki immunosupresyjne, leczonych allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, zwłaszcza jeśli wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, w kilku przypadkach były one odporne na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli u tych pacjentów jest stosowany peryndopryl, należy okresowo kontrolować liczbę krwinek białych oraz poinformować pacjentów, by zgłaszali wszelkie objawy infekcji. Sporadycznie zgłaszano przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z wrodzonym niedoborem G6-PD.

Rasa

Inhibitory ACE częściej powodują 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 krwi u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

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

Zabiegi chirurgiczne, znieczulenie ogólne

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może blokować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnie uwalnianej reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze i wydaje się, że jest wynikiem tego mechanizmu, można je skorygować przez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, w tym peryndopryl, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Wystąpieniem hiperkaliemii szczególnie zagrożeni są pacjenci z niewydolnością nerek, z niewyrównaną cukrzycą oraz pacjenci stosujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas, lub pacjenci przyjmujący inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy krwi (np. heparynę). Jeżeli jednoczesne przyjmowanie wymienionych wyżej leków uważa się za właściwe, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi.

Pacjenci chorzy na cukrzycę

U pacjentów chorych na cukrzycę, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5).

Lit

Nie zaleca się stosowania litu w skojarzeniu z peryndoprylem (patrz punkt 4.5).

Leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas

Nie zaleca się stosowania peryndoprylu w skojarzeniu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, preparatami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. Jeśli leczenie inhibitorami ACE jest uznane za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli jest to właściwe, rozpocząć terapię alternatywną (patrz punkty 4.3 i 4.6).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, a zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, 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 i soli przed rozpoczęciem leczenia małymi i wzrastającymi dawkami peryndoprylu.

Leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas

Pomimo, że stężenie potasu zwykle pozostaje w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (takie jak spironolakton, triamteren czy amilorid), preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Z tego względu jednoczesne stosowanie peryndoprylu z wymienionymi wyżej preparatami nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeżeli jednoczesne stosowanie tych preparatów jest wskazane z powodu występującej hipokaliemii, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi.

Lit

Podczas stosowania litu jednocześnie z inhibitorami ACE, opisywano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz zwiększenie jego toksyczności. 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. Jednoczesne podawanie peryndoprylu i litu nie jest zalecane, ale w przypadkach, gdy podawanie inhibitora ACE jest konieczne u pacjenta leczonego preparatami litu, należy dokładnie kontrolować stężenie litu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy w dawce > 3 g/dobę

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. Ponadto, 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 przemijające. Rzadko może wystąpić ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (jak pacjenci w podeszłym wieku lub odwodnieni).

Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne

Jednoczesne podawanie tych leków może nasilać działanie hipotensyjne peryndoprylu. Jednoczesne stosowanie z nitrogliceryną i innymi azotanami, lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Leki przeciwcukrzycowe

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Zjawisko to występuje

częściej podczas pierwszych tygodni jednoczesnego podawania tych leków oraz u pacjentów z niewydolnością nerek.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, β -adrenolityki, azotany

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

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, środki znieczulające

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

Leki działające sympatykomimetycznie

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

4.6 Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4).

Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po narażeniu na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem sytuacji, w których leczenie inhibitorami ACE jest uznane za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić terapię na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży.

Narażenie na inhibitor ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest znane jako czynnik uszkadzający płód (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz toksyczny dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na peryndopryl począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy peryndopryl przenika do mleka kobiecego. Z tego względu nie zaleca się stosowania peryndoprylu u kobiet karmiących piersią.

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

Osoby prowadzące pojazdy mechaniczne lub obsługujące maszyny powinny wziąć pod uwagę, że podczas leczenia mogą sporadycznie występować zawroty głowy lub znużenie.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas leczenia peryndoprylem pogrupowano, w zależności od częstości ich występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$);

często ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$);

bardzo rzadko ($< 1/10\,000$),

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Badania diagnostyczne:

Może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy krwi oraz hiperkaliemia ustępująca po odstawieniu leku, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, z ciężką niewydolnością serca, nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym. Rzadko opisywano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi.

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym,

Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego i udar, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z grup wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, przypadki agranulocytozy lub pancytopenii. U pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej bardzo rzadko obserwowano przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego:

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

Bardzo rzadko: stan splątania.

Zaburzenia oka:

Często: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: szumy uszne.

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, bóle brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka i zaparcia.

Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia nerek dróg moczowych:

Niezbyt często: niewydolność nerek.

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka, świąd.

Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: kurcze mięśniowe.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: astenia.

Niezbyt często: nadmierne pocenie się.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: impotencja.

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: zaburzenia nastroju lub zaburzenia snu.

Badania kliniczne

Podczas randomizowanej fazy badania EUROPA, zgłaszano występowanie jedynie ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wystąpiły one jedynie u niewielkiej grupy pacjentów: u 16 (0,3%) spośród 6122 pacjentów leczonych peryndoprylem i u 12 (0,2%) spośród 6107 pacjentów otrzymujących placebo. W grupie leczonej peryndoprylem, niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3, a nagle zatrzymanie akcji serca u jednego pacjenta. W grupie leczonej peryndoprylem więcej pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu kaszlu, niedociśnienia tętniczego lub nietolerancji leku, niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio 6,0% i 2,1%, n=366 i n=129).

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania peryndoprylu u ludzi są ograniczone. Objawy potencjalnie związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE obejmują niedociśnienie tętnicze, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Zalecanym leczeniem przedawkowania jest podanie we wlewie dożylnym 0,9% roztworu chlorku sodu. Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze pacjenta należy ułożyć na wznak z uniesionymi kończynami dolnymi (ułożenie przeciwwstrząsowe). Jeżeli jest to możliwe, należy rozważyć podanie angiotensyny II i (lub) dożylnie katecholamin. Peryndopryl i peryndoprylat mogą być usunięte drogą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia opornej na leczenie bradykardii zaleca się zastosowanie elektrostymulacji serca. Należy stale monitorować podstawowe czynności życiowe oraz kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny, preparaty proste.
Kod ATC: C09A A04.

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę, ang. *Angiotensin Converting Enzyme* – ACE). Enzym przekształcający (kinaza) jest egzopeptydazą katalizującą przekształcenie angiotensyny I w obkurczającą naczynia angiotensynę II, jak również uczestniczącą w reakcji rozkładu rozszerzającej naczynia bradykininy do nieczynnego heptapeptydu. Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego regulującego wydzielanie reniny) i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ze względu na fakt, że ACE inaktywuje bradykininę, zahamowanie aktywności ACE powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Jest prawdopodobne, że ten mechanizm przyczynia się do hipotensyjnego działania inhibitorów ACE i jest częściowo odpowiedzialny za określone działania niepożądane (np. kaszel).

Peryndopryl działa przez czynny metabolit, peryndoprylat; inne metabolity leku nie hamują aktywności ACE *in vitro*.

Nadciśnienie tętnicze

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego (łagodnym, umiarkowanym i ciężkim). Obniża ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej. Peryndopryl zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego. W konsekwencji zwiększa się obwodowy przepływ krwi bez wpływu na częstości pracy serca.

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

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje w ciągu 4 do 6 godzin po podaniu pojedynczej dawki i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Przetrwwały efekt działania odpowiada od 87 do 100% efektu maksymalnego.

Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi występuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie peryndoprylem, normalizacja wartości ciśnienia tętniczego krwi jest osiągana w ciągu miesiąca.

Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się bez wystąpienia tachyfilaksji.

Przerwanie leczenia nie powoduje zwiększenia ciśnienia tętniczego „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. Leczenie peryndoprylem w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi wywołuje działanie synergiczne typu addycyjnego. To skojarzenie zmniejsza ryzyko wystąpienia hipokaliemii, działania niepożądanego wywołanego przez leki moczopędne.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne EUROPA kontrolowane placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, 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 do grupy otrzymującej placebo (n=6108).

Badana populacja miała potwierdzoną chorobę wieńcową bez objawów klinicznych niewydolności serca. Ogólnie, 90% pacjentów przeżyło zawał serca i (lub) rewaskularyzację naczyń wieńcowych. Większość pacjentów otrzymywała badany lek dodatkowo do standardowego leczenia zawierającego leki przeciwplatekcyjne, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki.

Głównym kryterium skuteczności był złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca nie zakończony zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca zakończone skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem w dawce 8 mg raz na dobę powodowało znaczące zmniejszenie całkowitej częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka o 20%, 95%CI [9,4;28,6] – $p<0,001$).

U pacjentów z zawałem serca i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie obserwowano, w porównaniu z placebo, bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 2,2% w pierwszorzędnym punkcie końcowym, co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka o 22,4% (95% CI [12,0;31,6] – $p<0,001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym, peryndopryl wchłania się szybko z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 1 godzinie. Biodostępność wynosi 65% do 70%.

Około 20% całkowitej ilości wchłoniętego peryndoprylu jest przekształcane 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.

Pokarm zmniejsza przemianę peryndoprylu w peryndoprylat, a więc 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 związania z białkami jest mały (mniej niż 30% peryndoprylatu jest związane z konwertazą angiotensyny), ale jest zależny od stężenia.

Peryndoprylat jest wydalany z moczem; okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 3 do 5 godzin. Dysocjacja wiązania peryndoprylatu z ACE powoduje „skuteczną” eliminację z okresem

półtrwania wynoszącym 25 godzin. Podczas wielokrotnego podawania, stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 4 dni.

Nie obserwowano kumulacji peryndoprylu w organizmie po wielokrotnym podaniu.

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 (klirensu kreatyniny).

Peryndoprylat jest usuwany z krążenia w czasie dializy; jego klirens wynosi 70 ml/min.

Właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu zmieniają się u pacjentów z marskością wątroby; klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość aktywnego peryndoprylatu nie ulega zmianie, a zatem nie jest konieczne dostosowanie dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (u szczurów, myszy, królików i małp) nie wykazały działania embriotoksycznego i teratogennego. Jednak wykazano, że inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny powodują działania niepożądane (szkodliwe) w późnej fazie rozwoju płodu. U gryzoni i królików, działania takie powodowały śmierć płodu i wady wrodzone (uszkodzenie nerek), jak również zwiększenie śmiertelności przed- i pourodzeniowej.

W długoterminowych badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach nie zaobserwowano działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Sodu wodorowęglan

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian (E572)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

7, 14, 28, 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek w blistrach (PVC/PE/PVDC/Al), w tekturowym pudełku.

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

Krka Polska Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polska

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**