

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abapter, 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 2 mg soli tert-butyloaminowej peryndoprylu (co odpowiada 1,669 mg peryndoprylu).

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka zawiera 49,880 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała do prawie białej, okrągła, dwuwypukła tabletka o średnicy 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego,
- Leczenie objawowej niewydolności serca,
- Stabilna choroba wieńcowa w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowych u pacjentów po przebytym zawałe mięśnia sercowego i/lub z rewaskularyzacją wieńcową w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się przyjmować produkt Abapter raz na dobę, rano przed posiłkiem. Dawkę należy ustalić indywidualnie dla danego pacjenta (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”) a także w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Nadciśnienie tętnicze

Produkt Abapter może być stosowany zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z innymi lekami stosowanymi w leczeniu nadciśnienia.

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

U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron, szczególnie w przypadku: nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, niedoboru elektrolitów i 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 raz na dobę, pod ścisłą kontrolą lekarską. Po miesiącu leczenia dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę.

Na początku leczenia produktem Abapter może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Sytuacja taka może wystąpić zwłaszcza u pacjentów leczonych jednocześnie lekami moczopędnymi. U tych osób wskazana jest ostrożność ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia odwodnienia i/lub niedoboru elektrolitów.

Jeśli istnieje taka możliwość, stosowanie leków moczopędnych należy przerwać na 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Abapter (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać leczenia diuretykami, terapię produktem Abapter należy rozpocząć od dawki 2 mg. Czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy należy systematycznie monitorować. Późniejsze dawkowanie produktu Abapter należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego. Jeśli istnieje taka potrzeba, można ponownie zastosować lek moczopędny. U pacjentów w podeszłym wieku zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg. Po pierwszym miesiącu dawkę można zwiększyć do 4 mg a następnie, jeśli jest to konieczne do 8 mg, w zależności od czynności nerek (patrz Tabela 1 „Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek”).

Objawowa niewydolność serca

Zaleca się jednoczesne stosowanie produktu Abapter z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu i/lub z digoksyną i/lub beta-blokerami rozpoczynając leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską od dawki początkowej 2 mg podawanej rano. Dawka ta może być zwiększona o 2 mg do 4 mg w okresie nie krótszym niż 2 tygodnie jeśli jest dobrze tolerowana. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji klinicznej danego pacjenta.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca oraz u innych pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, skłonnością do występowania zaburzeń elektrolitowych, pacjenci przyjmujący jednocześnie leki moczopędne i/lub pacjenci przyjmujący leki rozszerzające naczynia), leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarską (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia objawowego niedociśnienia, tzn. u pacjentów z utratą soli z hiponatremią lub bez, u pacjentów z hipowolemią oraz u pacjentów przyjmujących leki moczopędne, należy wyrównać te zaburzenia jeśli jest to możliwe przed rozpoczęciem leczenia produktem Abapter. Należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi, parametry czynności nerek oraz stężenie potasu w surowicy zarówno przed, jak i w trakcie leczenia produktem Abapter (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Stabilna choroba wieńcowa

Dawka początkowa produktu Abapter wynosi 4 mg raz na dobę przez dwa tygodnie, następnie dawkę należy zwiększyć do 8 mg raz na dobę w zależności od czynności nerek o ile dawka 4 mg była dobrze tolerowana. Pacjenci w podeszłym wieku produkt Abapter powinni przyjmować w dawce początkowej 2 mg raz na dobę, przez pierwszy tydzień, a następnie przez kolejny tydzień 4 mg raz na dobę. Następnie dawkę zwiększa się do 8 mg raz na dobę w zależności od czynności nerek (patrz Tabela 1 „Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek”). Dawkę należy zwiększać jedynie wtedy gdy dobrze tolerowana była dawka mniejsza.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami nerek powinno opierać się na wartości klirensu kreatyniny jak przedstawiono to w Tabeli 1.

Tabela 1. Dostosowanie dawki u pacjentów za zaburzeniami nerek

Klirens kreatyniny (C_{CR} , ml/min)	Zalecana dawka
$C_{CR} \geq 60$	4 mg na dobę
$30 < C_{CR} < 60$	2 mg na dobę
$15 < C_{CR} < 30$	2 mg co drugą dobę
Pacjenci hemodializowani* $C_{CR} < 15$	2 mg w dniu dializy

*Klirens peryndoprylatu wynosi 70 ml/min; u pacjentów poddanych hemodializie dawkę produktu należy przyjąć po dializie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

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

Dzieci i młodzież:

Nie zaleca się stosowania produktu Abapter u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak przeprowadzonych odpowiednich badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu w tej grupie wiekowej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na peryndopryl, którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE);
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami 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 dalszego leczenia.

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia tętniczego jest większe u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, związanymi ze stosowaniem leków moczopędnych, dietą z ograniczeniem soli, dializami, biegunką lub wymiotami oraz u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym renino-zależnym (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji” i punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Obserwowano objawowe niedociśnienie u pacjentów z objawową niewydolnością serca, z niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego jest większe u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, leczonych dużymi dawkami diuretyków pętlowych, pacjentów z hiponatremią lub zaburzeniami czynności nerek. Należy uważnie obserwować tych pacjentów na początku leczenia i podczas zwiększania dawki (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania” i punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Podobne uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może spowodować wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, należy położyć pacjenta i jeśli to konieczne należy podać we wlewie roztwór izotoniczny chlorku sodu. Przejściowa hipotonia nie jest przeciwwskazaniem do podawania kolejnych dawek produktu. Zazwyczaj można przyjmować je 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, istnieje ryzyko dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego po przyjęciu produktu Abapter. Efekt taki jest spodziewany i zwykle nie jest powodem przerwania leczenia produktem Abapter. Jeżeli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku.

Zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak inne inhibitory ACE, tak i Abapter powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej oraz ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) dawka początkowa peryndoprylu powinna uwzględniać wartość klirensu kreatyniny u danego pacjenta (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”) oraz jego reakcję na leczenie. U tych pacjentów podczas leczenia należy rutynowo wykonywać oznaczenia stężeń potasu i kreatyniny (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, niedociśnienie tętnicze występujące po podaniu dawki początkowej inhibitora ACE może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek. W takich przypadkach obserwowano zazwyczaj odwracalną ostrą niewydolność nerek.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zazwyczaj odwracalne po zakończeniu leczenia zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku gdy współistnieje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą medyczną, od małych dawek, zwiększając je ostrożnie. Leczenie lekami moczopędnymi może być czynnikiem przyczyniającym się do wystąpienia powyższych powikłań, dlatego też należy przerwać leczenie lekami moczopędnymi oraz monitorować czynność nerek przez pierwsze tygodnie leczenia produktem Abapter.

U niektórych pacjentów, u których przed leczeniem nie stwierdzono żadnej choroby naczyniowej nerek, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, szczególnie gdy produkt Abapter stosowany był w skojarzeniu z lekiem moczopędnym. Częściej dotyczy to pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. Może zaistnieć potrzeba zmniejszenia dawki i/lub odstawienie leku moczopędnego i/lub produktu Abapter.

Pacjenci hemodializowani

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

Przeszczep nerki

Brak informacji dotyczących stosowania peryndoprylu u osób po przebytym ostatnio przeszczepie nerki.

Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, także peryndoprylem rzadko odnotowuje się obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg lub języka, błon śluzowych, głośni i/lub krtani (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Wymienione objawy mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W przypadku wystąpienia takich objawów, należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu Abapter a pacjent powinien pozostać pod obserwacją do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęki obejmujące jedynie twarz i wargi ustępowały na ogół bez leczenia, chociaż stosowanie leków przeciwhistaminowych łagodziło objawy. Obrzęk naczynioruchowy przebiegający z obrzękiem głośni może być przyczyną śmierci. Obrzęk języka, głośni lub krtani może spowodować niedrożność dróg oddechowych i należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. Zazwyczaj obejmuje ono podanie adrenaliny oraz utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać w szpitalu do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów ACE jest większa u pacjentów rasy czarnej w porównaniu do pacjentów innych ras. U osób, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy nie związany ze stosowaniem inhibitorów ACE, ryzyko jego wystąpienia w czasie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny może wzrosnąć (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”).

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko były donoszone przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego jelit. Pacjenci ci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami lub bez nudności i wymiotów); w niektórych przypadkach nie występował wcześniej obrzęk naczynioruchowy twarzy a poziomy C-1 esterazy były prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany przy użyciu procedur: tomografia komputerowa jamy brzusznej, ultrasonografia lub zabieg chirurgiczny, objawy ustąpiły po przerwaniu przyjmowania inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy brać pod uwagę podczas diagnozowania różnicowego pacjentów zgłaszających ból brzucha i leczonych inhibitorami ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, poddanych aferezie LDL z użyciem siarczanu dekstranu, rzadko obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne będące zagrożeniem dla życia. Reakcji tych można uniknąć, przerywając okresowo przed rozpoczęciem każdej aferezy stosowanie inhibitorów ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, których poddano odczulaniu (np. jadom owadów błonkoskrzydłych) mogą pojawić się reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych można uniknąć 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 rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącej do rozwoju piorunującej martwicy wątroby a czasami nawet śmierci. Mechanizm tego zespołu nie został jeszcze poznany. Zaleca się odstawienie inhibitorów ACE oraz podjęcie odpowiednich działań medycznych u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE u których wystąpi żółtaczka lub wzrost stężenia enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

Neutropenia/agranulocytoza/trombocytopenia/anemia

Przypadki neutropenii/agranulocytozy, trombocytopenii oraz anemii odnotowano u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez dodatkowych czynników ryzyka, neutropenię obserwuje się rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z chorobami tkanki łącznej, przyjmujących leki immunosupresyjne, allopurinol lub prokainamid lub gdy te czynniki współistnieją, w szczególności, jeśli uprzednio występowały zaburzenia czynności nerek. W niektórych przypadkach u tych pacjentów rozwijały się ciężkie infekcje oporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresowe sprawdzanie ilości leukocytów a pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkich objawów infekcji.

Rasa

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Podobnie jak inne inhibitory ACE, peryndopryl może wykazywać mniejszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

W trakcie leczenia inhibitorami ACE może pojawić się kaszel bez odpluwania, trwały, ustępujący po przerwaniu leczenia. Kaszel indukowany inhibitorami ACE powinien być rozważony jako część diagnostyki różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może hamować powstawanie angiotensyny II, wtórnie do kompensacyjnie uwalnianej reniny. Podawanie produktu Abapter należy przerwać na jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego spowodowanego tym mechanizmem, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, w tym także peryndopryl obserwowano wzrost stężenia potasu w surowicy. Do czynników ryzyka prowadzących do rozwoju hiperkaliemii należą niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące zdarzenia, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja sercowa, kwasica metaboliczna i jednoczesne przyjmowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, przyjmowanie innych leków powodujących wzrost stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Przyjmowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego wzrostu stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może wywoływać poważne, czasem prowadzące do śmierci arytmie. Jeśli jednoczesne przyjmowanie wyżej wymienionych produktów jest uważane za właściwe, powinny być stosowane z ostrożnością przy częstym monitorowaniu stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Cukrzyca

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

Lit

Nie zaleca się przyjmowania peryndoprylu w skojarzeniu z solami litu (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

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

Nie zaleca się jednoczesnego przyjmowania peryndoprylu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. Jeżeli konieczne jest dalsze leczenie inhibitorem ACE a pacjentka planuje zajście w ciążę, należy zmienić sposób leczenia i zastąpić inhibitory ACE innymi lekami na nadciśnienie, których bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało udowodnione. W momencie wykrycia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i jeśli istnieje taka konieczność należy rozpocząć leczenie innymi lekami (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania” i 4.6 „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”).

Laktoza

Produkt Abapter zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne

U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, zwłaszcza z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, na początku terapii inhibitorem ACE może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Ryzyko wystąpienia hipotonii można zmniejszyć przerywając przyjmowanie leków moczopędnych, wyrównując zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem małych, stopniowo zwiększanych dawek peryndoprylu.

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

U pacjentów leczonych peryndoprylem zwykle stężenie potasu w surowicy pozostaje prawidłowe jednak u niektórych pacjentów może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren, amilorid), suplementy potasu i substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Dlatego też nie zaleca się stosowania peryndoprylu w skojarzeniu z wymienionymi produktami (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). Jeśli jednak jest to wskazane z powodu stwierdzonej hipokaliemii, należy produkty te stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit (sole litu)

W przypadku jednoczesnego przyjmowania soli litu i inhibitorów ACE odnotowano odwracalny wzrost stężenia litu w surowicy oraz objawy jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych z grupy triazydów może nasilać już zwiększone ryzyko toksycznego działania soli litu podczas stosowania inhibitorów ACE. Nie zaleca się stosowania peryndoprylu z solami litu, jeśli jednak jest to konieczne, należy systematycznie oznaczać stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g na dobę

Jednoczesne przyjmowanie inhibitorów ACE z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwas acetylosalicylowy w zakresie dawek działających przeciwzapalnie, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne) może spowodować osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków należących do grupy NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz wzrostu stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącą pogorszoną czynnością nerek. Skojarzone leki należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia oraz cyklicznie w późniejszym okresie.

Leki przeciwnadciśnieniowe oraz leki rozszerzające naczynia krwionośne

Stosowanie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może spowodować nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego peryndoprylu. Jednoczesne przyjmowanie nitrogliceryny, innych azotanów lub leków rozszerzających naczynia może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne sugerują, że równoczesne stosowanie inhibitorów ACE oraz leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych) może powodować nasilone działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Wystąpienie takiej sytuacji jest bardziej prawdopodobne w czasie pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, beta-blokery, azotany

Peryndopryl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (kiedy stosowany jest jako lek hamujący agregację płytek krwi), lekami trombolitycznymi, beta-blokerami i/lub azotanami.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/środki znieczulające ogólnie

Jednoczesne przyjmowanie środków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Leki sympatykomimetyczne

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania” i 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

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

wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 „Przeciwwskazania” i 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy lub znużenia.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia produktem Abapter obserwowano następujące działania niepożądane z przedstawioną poniżej częstością:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko obserwowano: zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie hematokrytu, trombocytopenia, leukopenia/neutropenia, przypadki agranulocytozy lub pancytopenii. Bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej obserwowano u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Częstość nieznana: hipoglikemia (patrz punkty 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” i 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”)

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: zaburzenia nastroju lub snu.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy, zawroty głowy, parestezje.
Bardzo rzadko: uczucie splątania.

Zaburzenia oka:

Często: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: szumy uszne.

Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko: arytmia, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego i udar, prawdopodobnie wtórnie do nasilenia niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: kaszel, duszność.
Niezbyt często: skurcz oskrzeli.
Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenia płuc, nieżyt 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, świąd.

Niezbyt często: obrzęk twarzy, kończyn, warg, 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: nadmierne pocenie.

Badania diagnostyczne:

Może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, hiperkaliemia, która ustępuje po odstawieniu produktu, szczególnie w przypadku niewydolności nerek, ciężkiej niewydolności serca oraz nadciśnienia naczyniowo-nerkowego. Rzadko odnotowano przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych oraz zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy.

Badania kliniczne:

W okresie randomizacyjnym badania EUROPA odnotowano jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane.

Występowały one u niewielkiej liczby pacjentów: u 16 (0,3%) na 6122 pacjentów przyjmujących peryndopryl oraz u 12 (0,2%) na 6107 pacjentów w grupie placebo. Wśród pacjentów przyjmujących peryndopryl, u 6 pacjentów obserwowano hipotonię, u 3 pacjentów obrzęk naczynioruchowy, nagłe zatrzymanie akcji serca u 1 pacjenta. Większa liczba pacjentów wycofała się z badania z powodu kaszlu, hipotonii lub innego rodzaju reakcji nietolerancji w grupie przyjmujących peryndopryl niż w grupie placebo, odpowiednio: 6,0% (n=366) względem 2,1% (n=129).

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Po przedawkowaniu mogą wystąpić następujące objawy: ciężkie niedociśnienie tętnicze, wstrząs, bradykardia, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, uczucie kołatania serca, kaszel, zawroty głowy, hiperwentylacja lub niepokój. W razie przedawkowania produktu zaleca się podanie we wlewie roztworu izotonicznego chlorku sodu. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy umieścić w pozycji jak we wstrząsie. Należy rozważyć podanie angiotensyny II i/lub katecholamin we wlewie dożylnym. Peryndopryl może zostać usunięty z organizmu poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). W przypadku bradykardii odpornej na leczenie zaleca się zastosowanie elektrostymulacji serca. Należy stale monitorować podstawowe parametry życiowe oraz oznaczać stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna. Inhibitory konwertazy angiotensyny.

Kod ATC: C09AA04.

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I w angiotensynę II. Enzym konwertujący (kinaza) jest egzopeptydazą, która pozwala na konwersję angiotensyny I do zwężającej naczynia angiotensyny II powodując degradację bradykininy – substancji rozszerzającej naczynia do nieczynnych heptapeptydów.

Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie zwrotnego wydzielania reniny) oraz zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Inaktywacja enzymu rozkładającego bradykininę przez inhibitory konwertazy angiotensyny, przyczynia się także do zwiększenia aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to również aktywacji układu prostaglandyn). Możliwe jest, że ten mechanizm jest odpowiedzialny za obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz jest częściowo odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane (np. kaszel).

Peryndopryl działa przez swój aktywny metabolit – peryndoprylat. Inne metabolity nie wykazują *in vitro* działania hamującego ACE.

Nadciśnienie tętnicze

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

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

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

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe jest pomiędzy 4 a 6 godziną po przyjęciu pojedynczej dawki leku i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Wielkość redukcji ciśnienia tętniczego w okresie najsłabszego działania leku do wielkości obniżenia ciśnienia tętniczego w okresie najsilniejszego działania wynosi około 87% do 100%.

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

Odstawieniu leku nie towarzyszy efekt „z odbicia”.

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

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

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

Niewydolność serca

Peryndopryl redukuje pracę serca poprzez obniżenie obciążenia wstępnego i następczego.

W badaniach wykonanych u pacjentów z niewydolnością serca wykazano:

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

W badaniach porównawczych, pierwsze podanie dawki 2 mg peryndoprylu pacjentom z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca nie było powiązane ze znaczącym spadkiem ciśnienia krwi w porównaniu do placebo.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

Badanie kliniczne EUROPA: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby obejmowało 4-letni okres obserwacji.

12218 pacjentów w wieku powyżej 18 lat przydzielono losowo do dwóch grup: 6110 pacjentów otrzymało peryndopryl w dawce 8 mg, 6108 otrzymało placebo. Pacjenci biorący udział w badaniu mieli udokumentowaną chorobę wieńcową bez objawów klinicznych niewydolności serca. Ogółem 90% pacjentów przeżyło zawał mięśnia sercowego i/lub rewaskularyzację wieńcową. Większość pacjentów otrzymywała badany produkt dodatkowo do tradycyjnego leczenia, włączając leki przeciwplatekcyjne, leki zmniejszające stężenie lipidów oraz beta-adrenolityki.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Około 20% całej wchłoniętej ilości peryndoprylu jest przekształcane do czynnego metabolitu - peryndoprylatu. Oprócz aktywnego peryndoprylatu, który jest czynny farmakodynamicznie, peryndopryl jest metabolizowany do pięciu innych metabolitów, które nie są aktywne. Okres półtrwania peryndoprylatu w osoczu wynosi 1 godzinę. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu występuje w ciągu 3 do 4 godzin. Spożycie pokarmów zmniejsza konwersję do peryndoprylatu, a zatem również dostępność biologiczną leku. Z tego powodu produkt Abapler należy stosować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

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

Peryndoprylat jest wydalany z moczem, a okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi 17 godzin. Stan równowagi osiągany jest w ciągu 4 dni.

Po podaniu wielokrotnym nie obserwuje się akumulacji peryndoprylu.

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

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70ml/min.

U pacjentów z marskością wątroby występuje zmiana właściwości farmakokinetycznych peryndoprylu: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Niemniej jednak, powstająca ilość peryndoprylatu nie jest zmniejszona i nie jest wymagana modyfikacja dawki leku (patrz także punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania” oraz 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych (przeprowadzonych na szczurach i małpach) podczas długotrwałego podawania, doustnie, narządem docelowym były nerki. Następowало ich odwracalne uszkodzenie.

Badania przeprowadzone *in vitro* i *in vivo* nie wykazały działania mutagennego.

Badania toksykologicznego wpływu na reprodukcję (przeprowadzone na szczurach, myszach, królikach i małpach) nie wykazały działania embriotoksycznego lub teratogennego. Wykazano jednak, że inhibitory konwertazy angiotensyny, jako grupa leków, powodują działania niepożądane poprzez opóźnienie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wrodzonych wad rozwojowych u gryzoni i królików: obserwowano zmiany w nerkach oraz zwiększenie przed- i pourodzeniowej śmiertelności. Podczas długoterminowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu węglan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

POL-NIL S.A.
ul. Annopol 6a
03-236 Warszawa, Polska
Tel. +48 22 814 20 00
Faks +48 22 814 16 00
E-mail: office@pol-nil.com.pl

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