

2012-06-29

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ApoPerindox, 5 mg, tabletki powlekane
ApoPerindox, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 3,395 mg peryndoprylu, co odpowiada 5 mg peryndoprylu z arginina.

10 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 6,790 mg peryndoprylu, co odpowiada 10 mg peryndoprylu z arginina.

5 mg: Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 83,57 mg izomaltu (E953).

10 mg: Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 167,14 mg izomaltu (E953).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

5 mg: Jasnozielona tabletka powlekana, o kształcie kapsułki, obustronnie wypukła z nacięciem i z wytłoczeniem „APO” po jednej stronie tabletki i „P5” po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

10 mg: Zielona tabletka powlekana, okrągła, obustronnie wypukła z wytłoczeniem „APO” po jednej stronie tabletki i „P10” po drugiej stronie.

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 wystąpienia incydentów sercowych u pacjentów z zawałem serca i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się stosowanie produktu ApoPerindox raz na dobę, rano przed posiłkiem.

Dawkę należy ustalić indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta (patrz punkt 4.4) oraz reakcji ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze:

Peryndopryl można stosować w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z produktami z innych grup leków przeciwnadciśnieniowych.

Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg, stosowana raz na dobę, rano.

U pacjentów z dużą aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem soli i (lub) zmniejszoną objętością wewnątrznacyniową, niewyrównaną niewydolnością serca lub z ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza.

Po miesiącu leczenia dawkę można zwiększyć do 10 mg, raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia peryndoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze; jest ono bardziej prawdopodobne u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują leki moczopędne. Należy zachować ostrożność, gdyż u tych pacjentów może występować niedobór soli i (lub) zmniejszona objętość wewnątrznacyniowa.

Jeżeli jest to możliwe, należy przerwać stosowanie leku moczopędnego 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym ApoPerindox (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać stosowania leku moczopędnego, leczenie produktem ApoPerindox należy rozpocząć od dawki 2,5 mg. Należy monitorować czynności nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie produktu ApoPerindox należy dostosować do zmian wartości ciśnienia tętniczego. Jeśli jest to konieczne, można ponownie zastosować lek moczopędny.

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki 2,5 mg, która może być zwiększona do 5 mg po miesiącu leczenia, a następnie do 10 mg, jeśli zaistnieje taka potrzeba, w zależności od czynności nerek (patrz Tabela 1 poniżej).

Objawowa niewydolność serca:

Zaleca się rozpoczęcie leczenia produktem ApoPerindox, który na ogół jest stosowany w skojarzeniu z lekiem moczopędnym nieoszczędzającym potasu, i (lub) digoksyną, i (lub) beta-adrenolitykiem, pod ścisłą kontrolą lekarza, od zalecanej dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg, przyjmowanej rano. Dawkę można zwiększyć o 2,5 mg, nie wcześniej niż po 2 tygodniach, do dawki 5 mg raz na dobę, jeśli taka dawka jest tolerowana. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji klinicznej danego pacjenta.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca oraz u innych pacjentów należących do grupy dużego ryzyka (pacjenci z zaburzeniem czynności nerek oraz skłonnością do zaburzeń elektrolitowych, pacjenci leczeni jednocześnie lekami moczopędnymi i (lub) lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne) leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia, np. pacjentów z niedoborem soli z hiponatremią lub bez hiponatremii, pacjentów z hipowolemią lub u pacjentów otrzymujących duże dawki leków moczopędnych, należy, jeśli jest to możliwe, wyrównać te zaburzenia przed rozpoczęciem stosowania produktu ApoPerindox. Należy dokładnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi, czynność nerek i stężenie potasu w surowicy zarówno przed, jak i podczas leczenia produktem ApoPerindox (patrz punkt 4.4).

Stabilna choroba niedokrwienna serca:

Leczenie produktem ApoPerindox należy rozpoczynać od dawki 5 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie dawkę należy zwiększyć do 10 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek, pod warunkiem, że dawka 5 mg jest dobrze tolerowana.

Pacjenci w wieku podeszłym powinni otrzymywać dawkę wynoszącą 2,5 mg raz na dobę przez pierwszy tydzień, a następnie dawkę wynoszącą 5 mg raz na dobę przez kolejny tydzień przed zwiększeniem dawki do 10 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek (patrz Tabela 1 „Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek”). Dawkę można zwiększyć tylko wówczas, jeśli poprzednia mniejsza dawka jest dobrze tolerowana.

Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek:

Dawkę u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy określić na podstawie klirensu kreatyniny, tak jak opisano w tabeli 1 poniżej.

Tabela 1: Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecana dawka
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg na dobę
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg na dobę
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg co drugą dobę
Pacjenci hemodializowani*	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg w dniu dializy

* Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

U pacjentów hemodializowanych dawkę należy podać po dializie.

Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności wątroby:

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat):

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności peryndoprylu u dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na peryndopryl, którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub inny inhibitor konwertazy angiotensyny.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (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

Stabilna choroba niedokrwienna serca:

Jeżeli podczas pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem wystąpi epizod niestabilnej dławicy piersiowej (niezależnie od jego nasilenia), należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem leczenia.

Niedociśnienie tętnicze:

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, a jego wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u pacjentów ze zmniejszoną objętością naczyniową, np. z powodu stosowania leków moczopędnych, diety z ograniczeniem soli kuchennej, dializoterapii, biegunki lub wymiotów, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym renino-zależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). Obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze u pacjentów z objawową niewydolnością serca, z współistniejącą niewydolnością nerek lub bez niej. Jego wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca, co wynika ze stosowania dużych dawek diuretyków pętlowych, z hiponatremii lub z zaburzeń czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, rozpoczynanie leczenia i dostosowywanie dawki należy ściśle kontrolować (patrz punkt 4.2 i 4.8). Podobne ostrzeżenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub z zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy położyć na plecach i, jeżeli jest to konieczne, podać we wlewie dożylnym 9 mg/ml (0,9%) roztwór NaCl. Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza stosowania kolejnych dawek, co zwykle odbywa się bez przeszkód, gdy ciśnienie tętnicze krwi zwiększy się wraz z uzupełnieniem objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi, po podaniu produktu ApoPerindox może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego. To działanie jest spodziewane i zwykle nie jest powodem przerwania leczenia. Jeżeli niedociśnienie tętnicze stanie się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu ApoPerindox.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/kardiomiopatia przerostowa:

Tak jak inne inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), peryndopryl należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej lub ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, takim jak zwężenie zastawki aortalnej lub kardiomiopatia przerostowa.

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 w zależności do reakcji pacjenta na leczenie. U tych pacjentów należy rutynowo kontrolować stężenie potasu i kreatyniny (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek. Opisywano ostrą niewydolność nerek, zazwyczaj przemijającą, w takich przypadkach.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku, gdy równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć od małej dawki pod ścisłą kontrolą lekarza i ostrożnie ją zwiększać. Ponieważ leczenie lekami moczopędnymi może być czynnikiem ryzyka wystąpienia stanów opisanych powyżej, należy je przerwać i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia produktem ApoPerindox.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez występującej wcześniej choroby naczyniowej nerek, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika oraz kreatyniny w surowicy krwi, zwykle

niewielkie i przemijające, zwłaszcza jeśli peryndopryl był stosowany w skojarzeniu z lekiem moczopędnym. Wystąpienie takich zaburzeń jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie podawania leku moczopędnego i (lub) produktu ApoPerindox.

Pacjenci hemodializowani:

U pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności i leczonych jednocześnie inhibitorami ACE, obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Przeszczepienie nerki:

Brak danych dotyczących stosowania peryndoprylu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy:

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, rzadko obserwowano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Może on wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy przerwać podawanie produktu ApoPerindox, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęki ograniczone do twarzy i warg, zwykle ustępują bez leczenia, chociaż zastosowanie leków przeciwhistaminowych może być przydatne w celu łagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może być śmiertelny. W przypadku obrzęku naczynioruchowego języka, głośni lub krtani, który może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy zastosować leczenie doraźne. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą lekarza, aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, nie związanym z leczeniem inhibitorami ACE, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko opisywano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit. Objawy kliniczne u tych pacjentów obejmowały ból brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach nie opisywano u tych pacjentów obrzęku naczyniowego w obrębie twarzy a stężenie esterazy C1 w surowicy było prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano przy użyciu takich metod diagnostycznych jak TK jamy brzusznej i badanie ultrasonograficzne lub podczas zabiegu operacyjnego, a objawy kliniczne przemijały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów leczonych inhibitorami ACE.

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

U pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości z zastosowaniem siarczanu dekstranu rzadko występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych unikano poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE przed każdą aferezą.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania:

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadom owadów błonkoskrzydłych) mogą wystąpić reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów można uniknąć wystąpienia tych reakcji poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, ale nawracają one po ponownym zastosowaniu inhibitora ACE.

Niewydolność wątroby:

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

Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość:

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

Rasa:

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Tak jak inne inhibitory ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej, niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania niskiej aktywności reninowej w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel:

Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywano kaszel. Charakterystyczny kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany przez inhibitor ACE należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie ogólne:

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub podczas znieczulenia z zastosowaniem środków wywołujących niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może blokować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnie uwalnianej reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i wydaje się, że jest wynikiem tego mechanizmu, można je skorygować przez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

Hiperkaliemia:

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Do grupy ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, niewyrównaną cukrzycą, przyjmujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu albo substytuty soli kuchennej zawierające potas, a także przyjmujący inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy (np. heparynę). Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, substytutów soli zawierających potas, szczególnie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. W przypadku konieczności leczenia skojarzonego z wyżej wymienionymi preparatami należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą:

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy często kontrolować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.5).

Lit:

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania preparatów litu i peryndoprylu (patrz punkt 4.5).

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

Nie zaleca się stosowania peryndoprylu jednocześnie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub substytutami soli kuchennej zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

Ciąża:

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Substancje pomocnicze:

Z uwagi na zawartość izomaltu pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne:

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, a zwłaszcza pacjentów z niedoborem soli i (lub) ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową może wystąpić 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, stopniowo zwiększanymi dawkami peryndoprylu.

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

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

Lit:

Opisywano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy jego toksyczności podczas równoczesnego przyjmowania preparatów litu i inhibitorów ACE. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać ryzyko toksycznego działania litu i nasilać już istniejące ryzyko występujące podczas jednoczesnego stosowania preparatów litu i inhibitorów ACE. Stosowanie peryndoprylu z litem nie jest zalecane, ale jeżeli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy często kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 i nieselektywnych NLPZ) może zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów konwertazy angiotensyny. Dodatkowo jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko zaburzenia czynności

nerek, w tym wystąpienia ostrej niewydolności nerek oraz do zwiększenia stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z wcześniejszym zaburzeniem czynności nerek. Jednoczesne stosowanie tych leków powinno być bardzo ostrożne, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć u nich kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo w trakcie jego trwania.

Leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia krwionośne:

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

Leki przeciwcukrzycowe:

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

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpсихotyczne/leki znieczulające:

Jednoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpсихotycznych i inhibitorów ACE może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

Sympatykomimetyki:

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

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

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

Złoto:

Rzadko raportowano reakcje nitritoidowe (objawy takie, jak zaczerwienienie twarzy, mdłości, wymioty, niedociśnienie) u pacjentów leczonych jednocześnie preparatami złota w iniekcjach (sodu aurotiojabłczanem) i inhibitorami ACE, łącznie z peryndoprylem.

4.6 Wpływ na płodność ciążę i laktację

Ciąża:

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz punkt 5.3).

Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią:

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu ApoPerindox, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych produktów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Peryndopril z arginina nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, należy jednak wziąć pod uwagę, że u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne objawy powiązane z niskim ciśnieniem tętniczym krwi, w szczególności na początku skojarzonego leczenia z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym.

Na skutek tego, zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania peryndoprylu obserwowano następujące działania niepożądane z przedstawioną poniżej częstością:

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko zgłaszano zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu, trombocytopenię, leukopenię/neutropenię oraz przypadki agranulocytozy lub pancytopenii. U pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6PDH) bardzo rzadko obserwowano przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nie znana: hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: zaburzenia nastroju lub snu.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parastezje.

Bardzo rzadko: splątanie.

Zaburzenia oka:

Często: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: szumy uszne.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności serca, dławica piersiowa, zawał serca i udar, prawdopodobnie wtórne do nasilonego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie tętnicze oraz niedociśnienie tętnicze objawowe.

Bardzo rzadko: udar, być może w następstwie nadmiernie obniżonego ciśnienia krwi u pacjentów z wysokim ryzykiem (patrz punkt 4.4).

Nie znana: zapalenie naczyń.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: kaszel, duszność.

Niezbyt często: skurcz oskrzeli.

Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc, nieżyt błony śluzowej nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcie.

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).

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 mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: niewydolność nerek.

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: impotencja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: osłabienie.

Niezbyt często: nadmierna potliwość.

Badania diagnostyczne:

Może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi oraz hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu stosowania produktu, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, ciężką niewydolnością serca i nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym. Rzadko zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz stężenia bilirubiny w surowicy.

Badanie kliniczne:

Podczas randomizowanego okresu badania EUROPA, zgłaszano tylko ciężkie działania niepożądane. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u: 16 (0,26%) z 6122 pacjentów otrzymujących peryndopryl i 10 (0,2%) z 6017 pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych peryndoprylem

niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3 pacjentów, nagłe zatrzymanie krążenia u 1 pacjenta. Więcej pacjentów przerwało badanie z powodu kaszlu, niedociśnienia tętniczego lub innej nietolerancji w grupie otrzymującej peryndopryl, niż w grupie placebo, odpowiednio 6,0% (n=366) do 2,1% (n=129).

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są nieliczne. Objawy spowodowane przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie tętnicze, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, lęk i kaszel.

Zalecanym leczeniem przedawkowania jest dożylnie podanie 9 mg/ml (0,9%) roztworu NaCl. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwwstrząsowej. Jeżeli jest to możliwe, należy również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin. Peryndopryl może być usuwany z krążenia poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia bradykardii opornej na leczenie wskazane jest zastosowanie stymulacji serca. Należy stale monitorować podstawowe czynności życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory ACE, kod ATC: C09AA04

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu, który przekształca angiotensynę I do angiotensyny II (enzym konwertujący angiotensynę/ACE). Konwertaza angiotensyny jest kinazą, egzoptydazą przekształcającą angiotensynę I do mającej działanie naczyniozwiązujące angiotensyny II i powodującej rozpad bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów. Zahamowanie aktywności konwertazy angiotensyny powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego na wydzielanie reniny) i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ enzym konwertujący angiotensynę inaktywuje bradykininę, zahamowanie aktywności ACE powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kallikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe jest, że ten mechanizm przyczynia się do działania obniżającego ciśnienie tętnicze krwi inhibitorów ACE oraz jest częściowo odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane (np. kaszel).

Peryndopryl działa przez swój czynny metabolit, peryndoprylat. Pozostałe metabolity nie wykazują *in vitro* działania hamującego aktywność konwertazy angiotensyny.

Nadciśnienie tętnicze:

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

Peryndopryl zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. W konsekwencji zwiększa się przepływ obwodowy, bez wpływu na częstość pracy serca.

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

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje pomiędzy 4 i 6 godziną po podaniu dawki pojedynczej i utrzymuje się przynajmniej przez 24 godziny: zmniejszenie ciśnienia tętniczego w okresie najsłabszego działania leku stanowi od 87% do 100% zmniejszenia podczas działania najsilniejszego.

Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi następuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, normalizacja wartości ciśnienia tętniczego występuje w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez wystąpienia tachyfilaksji.

Przerwanie leczenia nie powoduje efektu z odbicia.

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

Potwierdzono, że peryndopryl rozszerza naczynia krwionośne u ludzi. Poprawia on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza stosunek grubości mięśniówki do średnicy światła w małych tętnicach. Leczenie skojarzone z ciężkowymi lekami moczopędnymi wykazuje działanie synergiczne typu addycyjnego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z ciężkami zmniejsza również ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywoływanej przez leki moczopędne.

Niewydolność serca:

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego.

Badania przeprowadzone z udziałem pacjentów z niewydolnością serca wykazały następujące działania leku:

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

W badaniach porównawczych po pierwszym podaniu dawki 2,5 mg peryndoprylu z arginina u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca nie wykazano znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z placebo.

Pacjenci ze stabilną chorobą niedokrwienną serca:

Badanie kliniczne EUROPA, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo trwało 4 lata.

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

Badana populacja miała potwierdzoną chorobę niedokrwienną serca bez objawów klinicznych niewydolności serca. Ogólnie, 90 % pacjentów przeżyło zawał i (lub) zabieg rewaskularyzacji tętnic wieńcowych. U większości pacjentów badany lek był dodawany do standardowej terapii, w tym leczenia przeciwkrwotoczowego, leków zmniejszających stężenie lipidów i beta-adrenolityków.

Głównym kryterium skuteczności był łączna częstość wystąpienia zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca niezakończonych zgonem i (lub) zatrzymania krążenia ze skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem w dawce 8 mg raz na dobę powodowało znaczące zmniejszenie całkowitego ryzyka wystąpienia 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, w porównaniu z placebo obserwowano całkowite zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego o 2,2%, 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. Maksymalne stężenie peryndoprylu występuje w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Perindopril jest prolekiem. Dwadzieścia siedem procent wchłoniętej dawki peryndoprylu ulega przekształceniu do czynnego metabolitu peryndoprylatu. Oprócz czynnego peryndoprylatu, z peryndoprylu powstaje pięć innych, nieczynnych metabolitów. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu występuje w ciągu od 3 do 4 godzin.

Pokarm zmniejsza konwersję peryndoprylu do peryndoprylatu i w związku z tym jego dostępność biologiczną. ApoPerindox należy stosować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano przed posiłkiem.

Wykazano liniową zależność między dawką peryndoprylu a stężeniem w osoczu krwi.

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Stopień związania z białkami osocza jest mały (frakcja związana peryndoprylatu z konwertazą angiotensyny wynosi 20%), ale jest zależny od stężenia.

Peryndoprylat jest wydalany z moczem, a „efektywny” okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi średnio 17 godzin, skutkując wytworzeniem stanu równowagi dynamicznej w ciągu 4 dni.

Wydalanie peryndoprylatu jest zmniejszone u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy dostosować w zależności od stopnia niewydolności (klirensu kreatyniny).

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

Farmakokinetyka peryndoprylu jest zmieniona u pacjentów z marskością wątroby; klirens wątrobowy związku macierzystego jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość utworzonego peryndoprylatu jest niezmieniona, a zatem nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz również punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Badania toksycznego wpływu na rozmnażanie (u szczurów, myszy, królików i małp) nie wykazały działania embriotoksycznego i teratogennego. Wykazano jednak, że inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, jako klasa leków, powodują działania niepożądane w późnym okresie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wad wrodzonych u gryzoni i królików, a także uszkodzenia nerek i zwiększenia śmiertelności około- i pourodzeniowej.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

ApoPeridnox, 5 mg:
Rdzeń tabletki:
Izomalt (E953)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian.

Otoczka:
Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Błękit brylantowy lak (11-13 %).

ApoPeridnox, 10 mg:
Rdzeń tabletki:
Izomalt (E953)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian.

Otoczka:
Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Błękit brylantowy lak (11-13 %).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Blister: przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Pojemnik: przechowywać szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 mg: Biały, nieprzezroczysty pojemnik z HDPE z niebieskim zamknięciem z polipropylenu (PP) zawierający 30 lub 100 tabletek powlekanych i blister z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym 30 lub 90 tabletek powlekanych.

10 mg: Biały, nieprzezroczysty pojemnik z HDPE z niebieskim zamknięciem z polipropylenu (PP) zawierający 30 lub 100 tabletek powlekanych i blister z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.

Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

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

20388, 20389

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

2012-07-12

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2012-07-12