

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Percarnil, 2,5 mg, tabletki powlekane
Percarnil, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 2,5 mg lub 5 mg peryndoprylu z arginina co odpowiada odpowiednio 1,6975 mg lub 3,395 mg peryndoprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 35,39 mg lub 70,78 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

2,5 mg: Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletkę powlekane o średnicy 5 mm.

5 mg: Białe, dwuwypukłe, owalne tabletkę powlekane, o wymiarach 8 mm x 4 mm z kreską dzielącą po jednej stronie i dwiema kropkami po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Stabilna choroba wieńcowa

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy ustalić indywidualnie (patrz punkt 4.4), w zależności od profilu pacjenta i uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

Percarnil może być stosowany w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z lekami z innych grup leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

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

U pacjentów z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, zaburzeniami wodno-elektrolitowymi, niewyrównaną niewydolnością serca lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może występować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza, od zalecanej dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg.

Po miesiącu leczenia dawka może zostać zwiększona do 10 mg podawanych raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Percarnil może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze; częściej dotyczy to pacjentów jednocześnie leczonych lekami moczopędnymi. W takich sytuacjach należy zachować ostrożność, gdyż u tych pacjentów mogą występować zaburzenia wodno-elektrolitowe.

Jeśli jest to możliwe, leczenie lekami moczopędnymi powinno zostać przerwane 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Percarnil (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie jest możliwe przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, leczenie produktem leczniczym Percarnil należy rozpoczynać od dawki 2,5 mg. Należy systematycznie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy. Kolejna dawka produktu Percarnil powinna być dostosowana do uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego. Jeżeli jest to konieczne, można ponownie rozważyć stosowanie leków moczopędnych.

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki 2,5 mg, którą następnie można zwiększyć po miesiącu leczenia do 5 mg, a jeśli jest to konieczne do 10 mg, w zależności od czynności nerek (patrz tabela poniżej).

Objawowa niewydolność serca

Zaleca się rozpoczynanie leczenia produktem Percarnil, zazwyczaj stosowanym w skojarzeniu z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu i (lub) digoksyną, i (lub) beta-adrenolitykami, pod ścisłym nadzorem lekarza, od zalecanej dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg, przyjmowanej rano. Jeśli dawka ta jest tolerowana, po 2 tygodniach może zostać zwiększona do 5 mg raz na dobę. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji klinicznej danego pacjenta.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, a także u innych pacjentów należących do grup dużego ryzyka (pacjenci z niewydolnością nerek oraz tendencją do zaburzeń elektrolitowych, pacjenci leczeni jednocześnie lekami moczopędnymi i (lub) preparatami rozszerzającymi naczynia), leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, np.: pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi (z hiponatremią lub bez hiponatremii), pacjentów z hipowolemią lub pacjentów leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych, należy wyrównać te zaburzenia, jeśli jest to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Percarnil. Zarówno na początku, jak i w trakcie leczenia należy kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Stabilna choroba wieńcowa

Leczenie produktem leczniczym Percarnil należy rozpocząć od dawki 5 mg raz na dobę przez dwa tygodnie, a następnie dawkę zwiększyć do 10 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek i pod warunkiem, że dawka 5 mg jest dobrze tolerowana.

U pacjentów w podeszłym wieku należy stosować dawkę 2,5 mg raz na dobę przez tydzień, a następnie 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 zwiększać tylko wtedy, gdy mniejsza dawka była dobrze tolerowana.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dawkę należy dostosować na podstawie wartości klirensu kreatyniny, tak jak podano w poniższej tabeli:

Tabela 1: Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecana dawka
Cl _{kr} ≥ 60	5 mg na dobę

30 < Clkr < 60	2,5 mg na dobę
15 < Clkr < 30	2,5 mg co drugą dobę
Pacjenci poddawani dializoterapii*	
Clkr < 15	2,5 mg w dniu dializy

*klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min

Pacjentom poddawanych dializoterapii, dawkę należy podać po dializie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności peryndoprylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Dlatego stosowanie u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Percarnil raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne inhibitory ACE lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE,
- dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy,
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6),
- jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Percarnil z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stabilna choroba wieńcowa

Jeśli podczas pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem wystąpi epizod niestabilnej dławicy piersiowej (ciężki lub nie), należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka przed kontynuacją leczenia.

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych z powodu stosowania leków moczopędnych, diety z małą ilością soli, dializoterapii, na skutek biegunki lub wymiotów oraz u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). Obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze u pacjentów z objawową niewydolnością serca, z współistniejącą niewydolnością nerek lub bez. Jego wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, co odzwierciedla stosowanie dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremia lub zaburzenia czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia jak i ustalanie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarską (patrz punkty 4.2 i 4.8). Powyższe uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub z chorobami naczyń mózgowych, u których nagłe

obniżenie ciśnienia tętniczego mogą spowodować wystąpienie zawału serca lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać we wlewie dożylnym roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza późniejszego stosowania produktu, 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 produktu leczniczego Percarnil. Działanie to jest spodziewane i zazwyczaj nie powoduje przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Percarnil.

Zwężenie zastawki aorty i (lub) zastawki dwudzielnej/ kardiomiopatia przerostowa

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, produkt Percarnil należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej i zawężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aorty lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) dawkę początkową peryndoprylu należy dostosować do klirensu kreatyniny danego pacjenta (patrz punkt 4.2), a następnie w zależności od reakcji na leczenie. U tych pacjentów należy monitorować stężenie potasu i kreatyniny w osoczu (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek. W takim przypadku opisywano, zazwyczaj przemijającą, ostrą niewydolność nerek.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi. Zaburzenia te były zazwyczaj odwracalne po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. Jeśli jednocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo – nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od małych dawek, ostrożnie zwiększając dawkę. Ponieważ stosowanie leków moczopędnych może sprzyjać wystąpieniu tych zaburzeń, należy je odstawić i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia produktem leczniczym Percarnil.

U niektórych pacjentów bez uprzedniej choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj łagodne i przemijające, zwłaszcza, gdy produkt Percarnil stosowano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie leczenia lekiem moczopędnym i (lub) produktem leczniczym Percarnil.

Pacjenci poddawani dializoterapii

U pacjentów poddawanych dializoterapii z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE były obserwowane reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup.

Stan po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczenia odnośnie stosowania produktu Percarnil u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

Reakcje nadwrażliwości/ obrzęk naczynioruchowy

Obserwowano rzadkie przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, w tym produkt leczniczy Percarnil (patrz punkt 4.8). Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w każdym momencie leczenia. W przypadku wystąpienia powyższych objawów należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Percarnil, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęki obejmujące twarz i wargi zazwyczaj ustępowały bez leczenia, jednak leki przeciwhistaminowe okazywały się przydatne w celu złagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może zakończyć się zgonem. W razie obrzęku języka, głośni lub krtani, który może powodować zamknięcie dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie przewidziane w stanach nagłych. Leczenie to może obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłym nadzorem lekarza do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany ze stosowaniem inhibitorów ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia podczas leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko donoszono o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego jelit. Pacjenci ci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez takich objawów); u niektórych pacjentów nie występował wcześniej obrzęk naczynioruchowy twarzy a aktywność C1-esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy diagnozowano w wyniku przeprowadzenia takich procedur, jak: tomografia komputerowa jamy brzusznej, ultrasonografia lub zabieg chirurgiczny; objawy ustąpiły po przerwaniu podawania inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, zgłaszających ból brzucha.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

Rzadko, u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, poddanych aferezie LDL z zastosowaniem siarczanu dekstranu występują reakcje rzekomoanafilaktyczne, zagrażające życiu. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE przed rozpoczęciem każdego zabiegu aferezy LDL.

Reakcje anafilaktyczne podczas leczenia odczulającego:

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadłem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów reakcji tych można uniknąć poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE. Reakcje te pojawiały się ponownie po nieumyślnym wznowieniu leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej, postępującego do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy odstawić inhibitory ACE i zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/ agranulocytoza/ małopłytkowość/ niedokrwistość

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano neutropenię/ agranulocytozę, małopłytkowość oraz niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozami, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano zaburzenia czynności nerek. U niektórych z takich pacjentów odnotowano przypadki rozwoju ciężkich zakażeń, które w kilku przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. U takich

pacjentów należy okresowo oznaczać liczbę krwinek białych. Pacjentów należy pouczyć, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

Grupy etniczne

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

Kaszel

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE może wystąpić kaszel. Charakterystyczny kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel indukowany leczeniem inhibitorami ACE należy wziąć pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/ znieczulenie

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, produkt leczniczy Percarnil może blokować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważy się taki mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzyca, stany współistniejące, szczególnie odwodnienie, ostra dekompensacja sercowa, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), preparatów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Stosowanie preparatów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować poważne, czasami zakończone zgonem, zaburzenia rytmu serca. Jeśli jednoczesne stosowanie wymienionych powyżej środków jest uważane za właściwe, należy stosować je z ostrożnością oraz często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

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).

Lit

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

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe, mające ustalony profil bezpieczeństwa dotyczący stosowania w ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Substancje pomocnicze

Ze względu na zawartość laktozy w produkcie, u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy i galaktozy nie należy stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki wywołujące hiperkaliemię

Niektóre leki lub grupy leków mogą zwiększać częstość wystąpienia hiperkaliemii: sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprym. Jednoczesne stosowanie tych leków i peryndoprylu zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek), w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Nie zalecane jednoczesne stosowanie (patrz punkt 4.4)

Estramustyna:

Istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amilorid), sole potasu:

Hiperkaliemia (potencjalnie zakończona zgonem), zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniem czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemizujące).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z wymienionymi powyżej produktami (patrz punkt 4.4). Jeśli mimo to jednoczesne stosowanie tych produktów jest wskazane, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy. Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca – patrz niżej.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Nie zaleca się stosowania peryndoprylu z litem, jednak gdy jest to konieczne, należy często kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności

Leki przeciwcukrzycowe (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące)

Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z ryzykiem hipoglikemii. Zjawisko to jest bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni skojarzonego leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Baklofen

Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie tętnicze i w razie konieczności dostosować dawkowanie leku przeciwnadciśnieniowego.

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, szczególnie osoby z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, mogą być narażeni na nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie rozpoczynania leczenia inhibitorami ACE. Możliwość działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększonymi dawkami peryndoprylu. W nadciśnieniu tętniczym, jeśli wcześniejsza terapia lekiem moczopędnym mogła spowodować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, a następnie można ponownie zastosować lek moczopędny nieoszczędzający potasu, albo leczenie inhibitorem ACE musi być rozpoczęte od małej dawki, która będzie zwiększana.

W zastoinowej niewydolności serca leczonej lekami moczopędnymi stosowanie inhibitora ACE należy rozpocząć od bardzo małej dawki, po możliwym zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu.

We wszystkich przypadkach, podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny).

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)

Eplerenon lub spironolakton w dawkach od 12,5 mg do 50 mg na dobę z małymi dawkami inhibitorów ACE:

W leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy II do IV (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40%, którzy wcześniej otrzymywali inhibitory ACE i diuretyki pętlowe, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zakończony zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.

Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia i zaburzenie czynności nerek.

Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.

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

Podczas stosowania inhibitorów ACE jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w zakresie dawek działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i nieselektywnymi NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącą zaburzoną czynnością nerek. Należy zachować ostrożność podczas takiego leczenia skojarzonego, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia oraz cyklicznie w późniejszym okresie.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne

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

Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego ze względu na powodowane przez gliptyny zmniejszenie aktywności dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-IV).

Trojpierscieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpsychotyczne/ środki znieczulające

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

Leki działające sympatykomimetycznie

Leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Sole złota

Rzadko, u pacjentów otrzymujących złoto (sodu aurotiojabłczan) we wstrzyknięciach oraz jednocześnie leczonych inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem, zgłaszano reakcje jak po podaniu azotanów (objawy to: nagłe zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).

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 podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).
--

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe, mające ustalony profil bezpieczeństwa dotyczący stosowania w ciąży.

W momencie potwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru wywołuje u ludzi toksyczne działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia), patrz także punkt 5.3.

Jeśli do narażenia na inhibitor ACE doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzne badanie czynności nerek oraz czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować z powodu ryzyka wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Percarnil podczas karmienia piersią, ponieważ nie ma danych dotyczących stosowania peryndoprylu w tym okresie. Zaleca się stosowanie innych leków, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

Płodność

Nie obserwowano wpływu na rozrodczość lub płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Percarnil nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem krwi, zwłaszcza na początku leczenia lub w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym.

Z tego powodu zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa peryndoprylu jest zgodny z profilem bezpieczeństwa inhibitorów ACE:

Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz obserwowane po zastosowaniu peryndoprylu to: nieukładowe zawroty głowy, ból głowy, parestezja, układowe zawroty głowy, zaburzenia widzenia, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcie, biegunka, zaburzenie smaku, niestrawność, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i osłabienie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas leczenia peryndoprylem obserwowano następujące działania niepożądane, które sklasyfikowano zgodnie z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*
	Agranulocytoza lub pancytopenia	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	Bardzo rzadko
	Leukopenia/ neutropenia	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często*
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*
	Hiponatremia	Niezbyt często*
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia nastroju	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Nieukładowe zawroty głowy	Często
	Ból głowy	Często
	Parestezja	Często
	Układowe zawroty głowy	Często

	Senność	Niezbyt często*
	Omdlenie	Niezbyt często*
	Splątanie	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często*
	Tachykardia	Niezbyt często*
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Zaburzenia rytmu serca	Bardzo rzadko
	Zawał serca, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4).	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie (i objawy związane z niedociśnieniem)	Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*
	Udar, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4).	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
	Duszność	Często
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często
	Zaparcie	Często
	Biegunka	Często
	Zaburzenie smaku	Często
	Niestrawność	Często
	Nudności	Często
	Wymioty	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często
Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Wysypka	Często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*
	Pemfigoid	Niezbyt często*
	Nadmierne pocenie się	Niezbyt często
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często
	Ból stawów	Niezbyt często*
	Ból mięśni	Niezbyt często*
Zaburzenia nerek	Niewydolność nerek	Niezbyt często

i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*
	Gorączka	Niezbyt często*
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	Niezbyt często*

* Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

Badania kliniczne

W okresie randomizacji badania EUROPA, zbierano dane dotyczące tylko ciężkich działań niepożądanych. U niewielu pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane: u 16 (0,3%) z 6122 pacjentów otrzymujących peryndopryl i u 12 (0,2%) z 6107 otrzymujących placebo.

U pacjentów leczonych peryndoprylem, niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3 pacjentów, a nagle zatrzymanie krążenia u 1 pacjenta. W grupie otrzymującej peryndopryl, więcej pacjentów zostało wyłączonych z badania z powodu kaszlu, niedociśnienia czy innych objawów nietolerancji niż w grupie otrzymującej placebo, odpowiednio 6,0% (n=366) vs 2,1% (n=129).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Objawy przedawkowania inhibitorów ACE mogą obejmować: niedociśnienie tętnicze, wstrząs, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, nieukładowe zawroty głowy, lęk oraz kaszel.

W przypadku przedawkowania zaleca się podanie we wlewie dożylnym roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwwstrząsowej. Można również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin, jeśli leki te są dostępne. Peryndopryl można usunąć z krążenia poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4).

W przypadku bradykardii opornej na leczenie wskazane jest wszczepienie rozrusznika. Należy monitorować parametry życiowe oraz stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE); preparaty proste;
Kod ATC: C09AA04

Mechanizm działania

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę - ACE). Enzym konwertujący, czy też kinaza, jest egzoptydazą, która umożliwia przekształcenie angiotensyny I w kurczącą naczynia angiotensynę II, a także powoduje rozkład 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 ujemnego sprzężenia zwrotnego regulującego wydzielanie reniny) oraz do zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ enzym konwertujący angiotensynę inaktywuje bradykininę, zahamowanie aktywności ACE powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe jest, że ten mechanizm przyczynia się do działania obniżającego ciśnienie inhibitorów ACE oraz jest częściowo odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane (np. kaszel).

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

Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

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 powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego. W konsekwencji zwiększa się przepływ obwodowy, bez wpływu na częstość pracy serca.

Następuje zwiększenie przepływu krwi przez nerki, podczas gdy współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) pozostaje zazwyczaj niezmieniony. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 4 do 6 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki i utrzymuje się przez 24 godziny; działanie obserwowane podczas najmniejszego stężenia leku w surowicy stanowi około 87% - 100% działania obserwowanego podczas największego stężenia.

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

Odstawieniu leku nie towarzyszy efekt z odbicia („rebound”).

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

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

Wspomagające leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi wywołuje działanie synergiczne typu addytywnego. Skojarzenie inhibitora ACE z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza także ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołanej przez lek moczopędny.

Niewydolność serca

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego.

Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały:

- zmniejszenie ciśnienia napelniania lewej i prawej komory,
- zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego,

- zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego.

W badaniach porównawczych, po pierwszym podaniu 2,5 mg peryndoprylu z arginina pacjentom z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca, nie obserwowano znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

Badanie EUROPA było wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym kontrolowanym placebo, trwającym 4 lata.

12218 pacjentów w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne z 10 mg peryndoprylu z arginina) (n=6110) lub do grupy otrzymującej placebo (n=6108).

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

Główne kryterium skuteczności stanowił złożony, pierwszorzędowy punkt końcowy obejmujący: śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem i (lub) zatrzymanie krążenia zakończone skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem z tert-butyloaminą w dawce 8 mg (równoważne z 10 mg peryndoprylu z arginina) raz na dobę, spowodowało znamienne zmniejszenie całkowitej częstości występowania pierwszorzędowego 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 do placebo obserwowano bezwzględne zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego o 2,2%, co odpowiada zmniejszeniu względnemu (RRR) o 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] - p <0,001).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności peryndoprylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

W otwartym, nieporównawczym badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem 62 dzieci w wieku od 2 do 15 lat z nadciśnieniem tętniczym i współczynnikiem przesączania kłębuszkowego > 30 ml/min/1,73 m², pacjenci otrzymywali peryndopryl w średniej dawce 0,07 mg/kg mc. Dawki były indywidualnie dostosowywane do profilu pacjenta i reakcji ciśnienia tętniczego, do maksymalnej dawki 0,135 mg/kg mc./dobę.

59 pacjentów ukończyło 3 miesięczny okres badania, a 36 pacjentów ukończyło przedłużoną fazę badania, tj. było obserwowanych przez co najmniej 24 miesiące (średni okres badania: 44 miesiące). Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi pozostawało stałe od włączenia do ostatniej oceny u pacjentów uprzednio leczonych innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi i obniżyło się u pacjentów uprzednio nieleczonych.

Ponad 75% dzieci miało skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi poniżej 95 percentyla podczas ostatniej oceny.

Bezpieczeństwo stosowania było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa peryndoprylu.

Dane z badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie

VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub)

wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II, dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w porównaniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym peryndopryl wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie po 1 godzinie. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę. Peryndopryl jest prolekiem. 27% podanej dawki peryndoprylu, znajdującej się w krwiobiegu, to czynny metabolit - peryndoprylat. Oprócz czynnego peryndoprylatu występuje jeszcze 5 innych metabolitów, wszystkie nieaktywne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu występuje w ciągu 3 do 4 godzin.

Ponieważ pokarm zmniejsza przemianę w peryndoprylat, a więc biodostępność, peryndopryl z arginina należy stosować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano przed posiłkiem. Wykazano zależność liniową pomiędzy dawką peryndoprylu a jego stężeniem w osoczu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji peryndoprylatu wynosi ok. 0,2 l/kg mc. dla niezwiązanego peryndoprylatu. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, głównie z konwertazą angiotensyny, zależy jednak od stężenia.

Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany z moczem. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji dla frakcji niezwiązanej wynosi około 17 godzin. Stan równowagi dynamicznej osiągnięty jest po 4 dniach.

Szczególne grupy pacjentów

Eliminacja peryndoprylatu jest wolniejsza u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z niewydolnością serca lub niewydolnością nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy dostosować do stopnia niewydolności (klirensu kreatyniny).

Peryndoprylat jest usuwany w czasie dializy, klirens wynosi 70 ml/min.

Właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu zmieniają się u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy macierzystej cząsteczki jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość czynnego peryndoprylatu nie jest zmniejszona, a tym samym dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (szczury i małpy) narządem narażonym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.

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

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały działania embriotoksycznego ani teratogennego. Jednak wykazano, że inhibitory ACE, jako grupa, powodują

działania niepożądane w późnym okresie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wad wrodzonych u gryzoni i królików; obserwowano uszkodzenia nerek i zwiększenie śmiertelności przed- i pourodzeniowej. Płodność nie została zaburzona ani u samców ani u samic szczurów. Podczas długookresowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Magnezu stearynian
Krzemionka hydrofobowa koloidalna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Glicerolu dibehenian
Maltodekstryna
Laktoza jednowodna

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Butelki HDPE

Po pierwszym otwarciu butelki HDPE [500 tabletek] zużyć w ciągu 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelki HDPE: Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Butelka z HDPE zawierająca dwa środki pochłaniające wilgoć z zabezpieczeniem gwarancyjnym i zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

Blistry: 5, 10, 14, 20, 30, 50, 60, 90, 100 i 120 tabletek powlekanych

Butelki HDPE: 30, 60, 90 i 500 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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