

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apo-Perindox, 4 mg, tabletki

Apo-Perindox, 8 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Apo-Perindox, 4 mg: każda tabletki zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 3,338 mg peryndoprylu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna. Każda tabletki zawiera 85,20 mg laktozy bezwodnej.

Apo-Perindox, 8 mg: każda tabletki zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 6,676 mg peryndoprylu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna. Każda tabletki zawiera 170,40 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Apo-Perindox, 4 mg: białe, podłużne, dwuwypukłe tabletki z wyrytym napisem „APO” po jednej stronie oraz „PE” i „4”, między którymi znajduje się rowek dzielący, po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Apo-Perindox, 8 mg: białe, podłużne, dwuwypukłe tabletki z wyrytym napisem „APO” po jednej stronie oraz „PE” i „8”, między którymi znajduje się rowek dzielący, 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 niedokrwienna serca

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Nadciśnienie tętnicze

Peryndopryl można stosować w monoterapii lub 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 4 mg, stosowana raz na dobę, rano.

U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem soli i (lub) zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, 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 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza.

Po miesiącu leczenia dawkę można zwiększyć do 8 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 wewnątrznaczyniowa.

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać stosowania leku moczopędnego, leczenie produktem Apo-Perindox należy rozpocząć od dawki 2 mg. Należy monitorować czynności nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie produktu Apo-Perindox 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 mg, która może być zwiększona do 4 mg po miesiącu leczenia, a następnie do 8 mg, jeśli zaistnieje taka potrzeba, w zależności od czynności nerek (patrz Tabela poniżej).

Objawowa niewydolność serca

Zaleca się rozpoczęcie leczenia produktem Apo-Perindox, który na ogół jest stosowany w skojarzeniu z lekiem moczopędnym nie oszczędzającym potasu, i (lub) digoksyną, i (lub) beta-adrenolitykiem, pod ścisłą kontrolą lekarza, od zalecanej dawki początkowej wynoszącej 2 mg, przyjmowanej rano. Dawkę można zwiększyć po 2 tygodniach, do dawki 4 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, pacjentów z hipowolemią lub u pacjentów otrzymujących duże dawki leków moczopędnych, należy, jeśli jest to możliwe, wyrównać te zaburzenia przed rozpoczęciem stosowania produktu Apo-Perindox. Należy dokładnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi, czynność nerek i stężenie potasu w surowicy zarówno przed, jak i podczas leczenia produktem Apo-Perindox (patrz punkt 4.4).

Stabilna choroba niedokrwienna serca

Leczenie produktem Apo-Perindox należy rozpoczynać od dawki 4 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie dawkę należy zwiększyć do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek i jeśli dawka 4 mg jest dobrze tolerowana.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać dawkę wynoszącą 2 mg raz na dobę przez pierwszy tydzień, a następnie dawkę wynoszącą 4 mg raz na dobę przez kolejny tydzień przed zwiększeniem dawki do 8 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.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami 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
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg na dobę
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg na dobę
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg co drugą dobę
Pacjenci hemodializowani* $Cl_{CR} < 15$	2 mg w dniu dializy

* Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min. U pacjentów hemodializowanych dawkę należy podać po dializie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania peryndoprylu u dzieci i młodzieży (poniżej 18 roku życia) nie zostały ustalone. Dlatego nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się stosowanie produktu Apo-Perindox raz na dobę, rano przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub inny inhibitor konwertazy angiotensyny.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Apo-Perindox z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stabilna choroba niedokrwienna serca

Jeżeli podczas pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem wystąpi epizod niestabilnej dławicy piersiowej (ciężki lub nie), 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, 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. Jego wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, co odzwierciedla stosowanie dużych dawek diuretyków pętlowych, z hiponatremią lub z zaburzeniami 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 niedokrwienną 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 roztwór sodu chlorku 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza stosowania kolejnych dawek, co zwykle odbywa się bez komplikacji, 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 Apo-Perindox 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 Apo-Perindox.

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 peryndoprylem.

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 Apo-Perindox.

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.

Transplantacja 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 Apo-Perindox, 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).

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. jadem owadów błonkoskrzydłych) mogą wystąpić reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów można uniknąć wystąpienia tych reakcji poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, ale nawracają one po nieumyślnym ponownym zastosowaniu.

Niewydolność wątroby

Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny rzadko jest związane z wystąpieniem zespołu, który rozpoczyna się od żółtaczk 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 żółtaczką lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/agranulocytoza/malopłytkowość/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.

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 stanów niskoreninowych 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. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogarszająca się czynność nerek, wiek (>70 lat), niewyrównana cukrzyca, stany współistniejące, w szczególności odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas lub inne produkty powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub substytutów soli zawierających potas, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować wystąpienie ciężkich arytmii, w niektórych przypadkach prowadzących do zgonu. Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych produktów leczniczych jest konieczne, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy.

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 zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) 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 zastosowanie 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. 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).

Tabletki produktu Apo-Perindox zawierają laktozę

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane 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).

Leki wywołujące hiperkaliemię

Niektóre produkty lecznicze lub grupy terapeutyczne leków mogą nasilać występowanie hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAIDs), heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprym. Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3):

Aliskiren:

U pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek i zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne stosowanie nie zalecane (patrz punkt 4.4):

Aliskiren:

U innych pacjentów niż z cukrzycą lub niewydolnością nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek i zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE i antagonistami receptorów angiotensyny:

W piśmiennictwie naukowym odnotowano, że u pacjentów ze zdiagnozowaną miażdżycą, niewydolnością serca lub cukrzycą z uszkodzeniami narządów, jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE i antagonistami receptorów angiotensyny jest powiązane z większą częstością występowania niedociśnienia, omdlenia, hiperkaliemii, i pogorszenia czynności nerek (w tym ciężka niewydolność nerek) w porównaniu do stosowania pojedynczego produktu działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Należy ograniczyć stosowanie podwójnej blokady (np. w wyniku skojarzenia inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) do indywidualnie zdefiniowanych przypadków, z jednoczesnym ścisłym monitorowaniem czynności nerek, stężenia potasu i ciśnienia krwi.

Estramustyna:

Ryzyko nasilenia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

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

Hiperkaliemia (potencjalnie zagrażająca życiu), w szczególności jednocześnie z niewydolnością nerek (addytywne działania hiperkaliemiczne). Nie zaleca się stosowania peryndoprylu z wyżej wymienionymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.4). Niemniej jednak jeżeli jednoczesne stosowanie jest wskazane, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy. Zastosowanie spironolaktonu w niewydolności serca, patrz poniżej.

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).

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności:

Leki przeciwcukrzycowe (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące)

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.

Baklofen:

Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi i jeśli jest to niezbędne, dopasować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Leki moczopędne nie oszczędzające potasu:

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 zwiększonymi dawkami peryndoprylu.

W nadciśnieniu tętniczym, kiedy przed zastosowaniem leczenia diuretycznego, które może spowodować niedobór soli i (lub) zmniejszyć objętością wewnątrznaczyniową, stosowanie leku moczopędnego musi zostać zakończone przed podaniem inhibitora ACE, a w takim przypadku lek moczopędny nie oszczędzający potasu może być podany ponownie lub musi być zastosowana mała dawka inhibitora ACE a następnie zwiększana stopniowo.

W leczeniu diuretycznym zastoinowej niewydolności serca, należy zastosować bardzo małą dawkę inhibitora ACE, możliwie po zmniejszeniu dawki stosowanego jednocześnie leku moczopędnego nie oszczędzającego potasu.

We wszystkich przypadkach, przez kilka pierwszych miesięcy leczenia inhibitorem ACE należy kontrolować czynności nerek (stężenia kreatyniny).

Leki moczopędne oszczędzające potas (epelerenon, spironolakton):

Eplerenon lub spironolakton stosowany w dawkach pomiędzy 12,5 mg i 50 mg na dobę jednocześnie z małymi dawkami inhibitora ACE:

W leczeniu niewydolności serca stopnia II- IV (NYHA) u pacjentów z frakcją wyrzutową < 40%, uprzednio leczonych inhibitorami ACE i diuretykami pętlowymi, może wystąpić ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zagrażającej życiu, szczególnie w przypadku braku kontroli rekomendowanych zaleceń stosowania takiego skojarzenia.

Przed zastosowaniem skojarzenia, należy potwierdzić brak hiperkaliemii i niewydolności nerek.

Zaleca się ściśle monitorowanie kaliemii i kreatyninemii na początku i co tydzień w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie raz na miesiąc.

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwas acetylosalicylowy w przeciwwzapalnym schemacie dawkowania, inhibitory COX-2 i niselektywne NLPZ) może osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz zwiększać stężenie potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej stwierdzonymi zaburzeniami czynności nerek. Takie skojarzenie należy stosować ostrożnie, szczególnie u osób w wieku podeszłym. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo.

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania pewnej ostrożności:

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.

Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna):

Zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego, z uwagi na hamowanie peptydazy dipeptydylowej IV (DPP- 4) przez gliptynę, u pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki znieczulające

Jednoczesne stosowanie pewnych produktów leczniczych znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych i inhibitorów ACE może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Złoto:

Reakcje podobne jak po podaniu nitratów (objawy to zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze) rzadko występowały u pacjentów leczonych złotem we wstrzyknięciach (aurotiojabłczan sodu) i jednocześnie przyjmujących inhibitory ACE, w tym peryndopryl.

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.

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 czynności nerek i czaszki.

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 Apo-Perindox. Zaleca się podawanie innych produktów leczniczych, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na zdolność do reprodukcji i płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Peryndopryl nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem krwi mogą wystąpić u niektórych pacjentów, szczególnie na początku leczenia lub w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi. Dlatego też zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Profil bezpieczeństwa stosowania peryndoprylu jest zgodny z profilem bezpieczeństwa stosowania inhibitorów ACE.

Najczęściej obserwowane i raportowane w badaniach klinicznych działania niepożądane peryndoprylu to: zawroty głowy, ból głowy, parestezja, zaburzenia równowagi, zaburzenia widzenia, szumy uszne, niedociśnienie, kaszel, duszność, ból w nadbrzuszu, zaparcie, biegunka, zaburzenie smaku, niestrawność, mdłości, wymioty, świąd, wysypka, skurcz mięśni i osłabienie.

b. Tabela lista działań niepożądanych

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

Klasyfikacja układów narządowych MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*
	Agranulocytoza lub pancytopenia	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie hematokrytu	Bardzo rzadko
	Leukopenia/neutropenia	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Trombocytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często*
	Hiperkaliemia, przemijająca po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*
	Hiponatremia	Niezbyt często*
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia nastroju	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
	Ból głowy	Często
	Parestezje	Często
	Zaburzenia równowagi	Często
	Senność	Niezbyt często*
	Omdlenie	Niezbyt często*
	Stan splątania	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Często
Zaburzenia serca	Palpitacje	Niezbyt często*
	Tachykardia	Niezbyt często*
	Dławica piersiowa	Bardzo rzadko
	Arytmia	Bardzo rzadko

	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyń	Niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym	Często
	Zapalenie naczyń	Niezbyt często*
	Udar, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z grup wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
	Duszność	Często
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko
	Nieżyt nosa	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często
	Zaparcie	Często
	Biegunka	Często
	Zaburzenia 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	Wysypka	Często
	Świąd	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 fotoalergiczne	Niezbyt często*
	Pęcherzyca zwykła	Niezbyt często*
	Nadmierna potliwość	Niezbyt często
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Kurcze mięśni	Często
	Ból stawów	Niezbyt często*
	Ból mięśni	Niezbyt często*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*

	Uczucie zmęczenia	Niezbyt często*
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*
	Gorączka	Niezbyt często*
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia bilirubiny	Rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadek	Niezbyt często*

*Częstość obliczana na podstawie spontanicznych raportów dotyczących działań niepożądanych wykrywanych w badaniach klinicznych.

Badanie kliniczne

Podczas randomizowanego okresu badania EUROPA, zgłaszano tylko ciężkie działania niepożądane. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u: 16 (0,3%) 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).

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, ul. Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

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 0,9% roztworu NaCl. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji jak we wstrząsie. 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, „Pacjenci hemodializowani”). W przypadku wystąpienia bradykardii opornej na leczenie wskazane jest zastosowanie rozrusznika 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

Mechanizm działania

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 naczyniozężające 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 ciśnienia tętniczego 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwa stosowania

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 nie zmieniona.

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 najłagodniejszego działania peryndoprylu 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 zewnętrznej średnicy naczynia do światła w małych tętnicach.

Leczenie skojarzone z tiazydowymi lekami moczopędnymi wykazuje działanie synergiczne typu addycyjnego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z tiazydami zmniejsza również ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywoływanej przez leki moczopędne.

Niewydolność serca

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego.

Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały następujące działania peryndoprylu:

- 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 mg peryndoprylu 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, wielośrodkowe, 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 peryndopryl był dodawany do standardowej terapii, w tym leczenia przeciwplatekowego, stosowania leków zmniejszających stężenie lipidów i podawania beta-adrenolityków.

Głównym kryterium skuteczności była łączna częstość wystąpienia zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca nie zakończonych 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).

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan 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.9.

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 hiperkalemii, 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

odniesieniu 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. Maksymalne stężenie peryndoprylu występuje w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Perindopril jest pro lekiem. Około 27% 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 do peryndoprylatu i w związku z tym jego dostępność biologiczną. Peryndopryl należy stosować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano przed posiłkiem.

Istnieje liniowa zależność między dawką perindoprylu a jego stężeniem w osoczu.

Dystrybucja

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

Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany z moczem, a czas półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 17 godzin, skutkując wytworzeniem stanu równowagi dynamicznej w ciągu 4 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Wydalanie peryndoprylatu jest zmniejszone u osób 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 niezmienną, 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. Pomimo tego, inhibitory konwertazy angiotensyny powodują działania niepożądane w późnej fazie rozwoju płodu, skutkujące śmiercią płodu i

zaburzeniami wrodzonymi u gryzoni i królików: obserwowano uszkodzenie nerek oraz zwiększoną śmiertelność około- i pourodzeniową.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister /PVC/PVAC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 4, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 120, 500 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apo-Perindox, 4 mg: 14310
Apo-Perindox, 8 mg: 14309

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 styczeń 2008.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12/2015