

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Perindoprilum 123ratio, 2,5 mg, tabletki powlekane
Perindoprilum 123ratio, 5 mg, tabletki powlekane
Perindoprilum 123ratio, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Peryndoprylu tozylan

2,5 mg Jedna tabletkę powlekana zawiera 1,6975 mg peryndoprylu, co odpowiada 2,5 mg peryndoprylu tozylanu, przeliczone *in situ* na peryndopryl sodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 35,981 mg laktozy jednowodnej/tabletkę.

5 mg Jedna tabletkę powlekana zawiera 3,395 mg peryndoprylu, co odpowiada 5 mg peryndoprylu tozylanu, przeliczone *in situ* na peryndopryl sodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 71,962 mg laktozy jednowodnej/tabletkę.

10 mg Jedna tabletkę powlekana zawiera 6,790 mg peryndoprylu, co odpowiada 10 mg peryndoprylu tozylanu, przeliczone *in situ* na peryndopryl sodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 143,924 mg laktozy jednowodnej/tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

2,5 mg Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane o średnicy ok. 5 mm, z wytłoczoną literą „T” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

5 mg Jasnozielone, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki ok. 4 mm szerokości i 8 mm długości, z wytłoczoną literą „T” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie, liniami podziału na obu krawędziach. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

10 mg Zielone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy ok. 8 mm, z wytłoczoną liczbą „10” po jednej stronie i literą „T” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze:

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Moce 2,5 mg i 5 mg

Niewydolność serca:

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Stabilna choroba niedokrwienna serca

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Zaleca się przyjmowanie produktu Perindoprilum 123ratio raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

Dawkę należy ustalać indywidualnie do potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.4.) oraz w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego u danego pacjenta.

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze:

Perindoprilum 123ratio może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

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

U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, z niedoborem elektrolitów i (lub) odwodnionych, niewydolnością serca lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może dojść do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U takich pacjentów zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza.

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

Po rozpoczęciu leczenia peryndoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Dotyczy to części pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie leki moczopędne. Zaleca się zachowanie ostrożności, gdyż u tych pacjentów może występować hipowolemia i (lub) niedobór elektrolitów.

Jeśli to możliwe, na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Perindoprilum 123ratio należy przerwać podawanie leków moczopędnych (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem, u których nie można przerwać stosowania leków moczopędnych, leczenie peryndoprylem należy rozpocząć od dawki 2,5 mg. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie peryndoprylu powinno być ustalone indywidualnie, w oparciu o odpowiedź hipotensyjną. Jeżeli to konieczne, można wznowić podawanie 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).

Moce 2,5 mg i 5 mg

Objawowa niewydolność serca:

Zaleca się, aby rozpoczęcie leczenia peryndoprylem, który na ogół jest podawany w skojarzeniu z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu i (lub) glikozydami napatstnicy i (lub) beta-adrenolitykami odbywało się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg, powinna być przyjmowana rano. Dawkę tę można zwiększać po 2 tygodniach do dawki 5 mg przyjmowanej raz na dobę, o ile jest ona tolerowana. Dawkę należy dostosować do odpowiedzi klinicznej u danego pacjenta.

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

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, (np. pacjentów z zaburzoną gospodarką elektrolitową z lub bez hiponatremii, pacjentów odwodnionych lub pacjentów intensywnie leczonych lekami moczopędnymi), przed rozpoczęciem leczenia produktem Perindoprilum 123ratio należy wyrównać wymienione zaburzenia. Ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy należy ściśle kontrolować zarówno na początku, jak i w trakcie leczenia produktem Perindoprilum 123ratio (patrz punkt 4.4).

Stabilna choroba niedokrwienna serca:

Leczenie produktem Perindoprilum 123ratio 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, pod warunkiem, że dawka 5 mg jest dobrze tolerowana.

Specjalne grupy pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku należy zastosować 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 należy zwiększać tylko wtedy, gdy mniejsza dawka była dobrze tolerowana.

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy ustalić na podstawie wartości klirensu kreatyniny, tak jak podano poniżej w tabeli 1:

Tabela 1. Dostosowanie dawki w niewydolności nerek

| Klirens kreatyniny (ml/min) | Zalecana dawka |
|----------------------------------|-----------------------|
| $Cl_{kr} \geq 60$ | 5 mg na dobę |
| $30 < Cl_{kr} < 60$ | 2,5 mg na dobę |
| $15 < Cl_{kr} < 30$ | 2,5 mg co drugi dzień |
| Pacjenci poddawani hemodializie* | |
| $Cl_{kr} < 15$ | 2,5 mg w dniu dializy |

* Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

Pacjentom poddawany hemodializie dawkę należy podać po dializie.

Zaburzenia czynności wątroby:

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci i młodzieży, dlatego nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub inne inhibitory ACE;

- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE;
- Obrzęk naczynioruchowy dziedziczny lub idiopatyczny;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Perindoprilum 123ratio z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stabilna choroba niedokrwienna serca:

W przypadku wystąpienia, podczas pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem, epizodu niestabilnej dławicy piersiowej (niezależnie od jego nasilenia), przed kontynuowaniem leczenia należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Niedociśnienie tętnicze:

Inhibitory ACE mogą powodować spadek ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów ze zmniejszoną objętością płynów, na przykład w wyniku stosowania leków moczopędnych, diety z ograniczeniem soli kuchennej, w przypadku dializy, biegunki lub wymiotów, lub gdy u pacjenta występuje ciężkie nadciśnienie reninozależne (patrz punkt 4.5 i 4.8). Objawowe niedociśnienie obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca, co wynika ze stosowania większych dawek pętlowych leków moczopędnych, hiponatremii lub zaburzonej czynności nerek. Pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko objawowego niedociśnienia, na początku leczenia i podczas zwiększania dawki należy ściśle monitorować. Podobne uwagi dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyniową mózgu, u których nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie jest przeciwwskazaniem do dalszego stosowania produktu, co zazwyczaj nie sprawia trudności, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się po uzupełnieniu niedoboru płynów.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, po podaniu peryndoprylu może wystąpić znaczny spadek ciśnienia tętniczego. Działanie to jest spodziewane i zazwyczaj nie powoduje przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu Perindoprilum 123ratio.

Zwężenie zastawki aortalnej i zastawki dwudzielnej i (lub) kardiomiopatia przerostowa:

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, peryndopryl należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej i ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca, takim jak zwężenie zastawki aorty lub kardiomiopatia przerostowa.

Zaburzenia czynności nerek:

W przypadku zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny $< 60 \text{ ml/min}$) dawkę początkową peryndoprylu należy ustalić odpowiednio do klirensu kreatyniny u danego pacjenta (patrz punkt 4.2), a kolejne dawki – w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. U tych pacjentów rutynowo monitoruje się stężenie potasu i kreatyniny (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 takiej sytuacji może wystąpić zazwyczaj odwracalna, ostra niewydolność nerek.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w

surowicy, które ustępowały po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Współistnienie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską od małych dawek, ostrożnie je zwiększając. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia powyższych działań niepożądanych. Podczas pierwszych tygodni leczenia produktem Perindoprilum 123ratio należy odstawić te leki i monitorować czynność nerek.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem, bez jawnej, występującej wcześniej choroby naczyniowej nerek obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj o małym nasileniu i przemijające, szczególnie, gdy peryndopryl stosowano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z wcześniej występującym zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie leczenia lekiem moczopędnym i (lub) produktem Perindoprilum 123ratio.

Pacjenci poddawani hemodializie:

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

Przeszczepienie nerki:

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

Reakcje nadwrażliwości i (lub) obrzęk naczynioruchowy:

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano rzadkie przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w każdym okresie leczenia. W takim przypadku peryndopryl należy natychmiast odstawić, a pacjenta obserwować do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęki obejmujące twarz i wargi zazwyczaj ustępowały bez leczenia. Leki przeciwhistaminowe mogą być przydatne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy obejmujący krtani może prowadzić do zgonu. W przypadkach, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani może powodować niedrożność dróg oddechowych. Należy wówczas natychmiast podjąć leczenie ratujące życie. Leczenie to może obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarską 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 obserwowano obrzęk jelit. Objawiał się on bólem brzucha (z lub bez nudności i wymiotów). W niektórych przypadkach, obrzęku jelit nie poprzedzał obrzęk naczynioruchowy twarzy, a stężenie C-1 esterazy było prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego. Objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów leczonych inhibitorami ACE.

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

Rzadko, u pacjentów leczonych inhibitorami ACE poddanych aferezie lipoprotein o małej gęstości (LDL) z zastosowaniem siarczanu dekstranu występują reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcji tych unikano poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE przed każdą aferezą.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego:

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) mogą wystąpić reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji takiej można zapobiec

tymczasowo odstawiając inhibitor ACE przed rozpoczęciem leczenia odczulającego, jednak nawracały one po przypadkowym, ponownym zastosowaniu produktu leczniczego.

Niewydolność wątroby:

W rzadkich przypadkach stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej i prowadzącego do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka cholestatyczna lub u których obserwuje się wyraźne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować odpowiednią opiekę medyczną (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/Agranulocytoza/Małopłytkowość/Niedokrwistość

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano neutropenię/agranulocytozę, małopłytkowość oraz niedokrwistość. Neutropenia występuje rzadko u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub u których czynniki te występują łącznie, szczególnie, jeśli istnieje zaburzenie czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów odnotowano przypadki rozwoju ciężkich zakażeń, które były niekiedy odporne na intensywne leczenie antybiotykami. U takich pacjentów należy okresowo kontrolować liczbę białych krwinek, a pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażeń (np. ból gardła, gorączka).

Czynniki 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 zmniejszaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel:

Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywano występowanie kaszlu. Charakteryzuje się on uporczywością oraz tym, że jest suchy i ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy uwzględnić kaszel wywołany przez inhibitor ACE.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie:

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może blokować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. W razie wystąpienia niedociśnienia, które mogło rozwinąć się we wspomnianym mechanizmie, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia:

U niektórych pacjentów w trakcie stosowania inhibitorów ACE, w tym peryndoprylu, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogarszająca się czynność nerek, wiek (>70 lat), cukrzyca, stany współistniejące, a szczególnie odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd), leków uzupełniających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas lub też innych leków, które powodują zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyny). Przyjmowanie leków uzupełniających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli zawierających potas, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może być przyczyną wystąpienia ciężkiej, a czasami śmiertelnej arytmii. Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych produktów uznaje się za uzasadnione, należy zachować ostrożność i regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą:

U chorych na cukrzycę, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.5).

Sole litu:

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

Leki moczopędne oszczędzające potas, leki uzupełniające potas lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas:

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

Ciąża:

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić Perindoprilum 123ratio na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba iż uznaje się, że kontynuacja leczenia inhibitorem ACE jest konieczna. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, w razie konieczności, rozpocząć inne leczenie (patrz punkt 4.3 i 4.6).

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.

Substancje pomocnicze:

Ze względu na zawartość laktozy, produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne:

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, szczególnie z niedoborem płynów i (lub) elektrolitów, mogą być narażeni na nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia można zmniejszyć poprzez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem leczenia oraz przez zastosowanie małych, stopniowo zwiększanych dawek peryndoprylu.

Leki moczopędne oszczędzające potas, leki uzupełniające potas lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas:

Stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostaje prawidłowe, jednak u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), leki uzupełniające potas i zamienniki soli zawierające potas mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Dlatego też, nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z wyżej wymienionymi produktami (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie tych

produktów jest wskazane z powodu występującej hipokaliemii, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Sole litu:

Podczas jednoczesnego stosowania soli litu i inhibitorów ACE obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Jednoczesne leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zwiększać ryzyko toksyczności litu i zwiększać istniejące już ryzyko toksyczności litu z powodu leczenia inhibitorami ACE. Jednoczesne stosowanie peryndoprylu i soli litu nie jest zalecane, jednak gdy jest to konieczne, należy ściśle monitorować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i leków z grupy NLPZ (np. kwasu acetylosalicylowego stosowanego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 i nieselektywnych leków z grupy NLPZ) może wystąpić zmniejszenie przeciwnadciśnieniowego działania inhibitorów ACE. Jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ z inhibitorami ACE może powodować pogorszenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, zwiększenie stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Zaleca się kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia, w trakcie oraz po jego zakończeniu.

Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne:

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

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 przeciwcukrzycowe:

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE oraz leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Wydaje się, że zjawisko to występuje częściej podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, środki znieczulające

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

Leki działające sympatykomimetycznie

Leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Kwas acetylosalicylowy, leki przeciwzakrzepowe, leki beta-adrenolityczne, azotany:

Peryndopryl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (gdy jest on stosowany jako lek przeciwagregacyjny), lekami przeciwzakrzepowymi, beta-adrenolitycznymi i (lub) azotanami.

Sole złota

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE w tym peryndoprylem po podaniu we wstrzyknięciu preparatów złota (np. aurotiojabłaczanu sodu), rzadko zgłaszano objawy azotynopodobne (zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu na działanie inhibitora ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że kontynuacja leczenia inhibitorem ACE zostanie uznana za konieczną. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, w razie konieczności, rozpocząć inne leczenie.

Stwierdzono, że narażenie na działanie inhibitora ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży wpływa szkodliwie na płód u ludzi (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz wywołuje działanie szkodliwe u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia, patrz także punkt 5.3). W przypadku narażenia na działanie inhibitora ACE od drugiego trymestru ciąży zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkt 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Peryndopryl nie jest zalecany u kobiet karmiących piersią ze względu na brak informacji dotyczących jego stosowania. Należy stosować inne leczenie, o lepiej zbadanym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza gdy karmione dziecko jest noworodkiem lub wcześniakiem.

Płodność

W dużej dawce, peryndopryl może zmniejszyć płodność samców szczurów. Wpływ peryndoprylu na płodność u ludzi nie jest znany (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Peryndopryl nie ma wpływu lub nieistotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje związane ze zmniejszeniem ciśnienia tętniczego, w szczególności na początku leczenia lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. W wyniku tego zdolność do prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn może być osłabiona.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia peryndoprylem obserwowano następujące działania niepożądane, uporządkowane według następującej częstości:

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 ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu, małopłytkowość, leukopenia i (lub) neutropenia oraz, bardzo rzadko, przypadki agranulocytozy lub pancytopenii. U pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6-PD (dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej) bardzo rzadko obserwowano przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Nieznana: hipoglikemia (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: zaburzenia nastroju lub snu.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, parestezje.

Bardzo rzadko: splątanie.

Zaburzenia oka:

Często: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: szumy uszne.

Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko: arytmia, dławica piersiowa i zawał serca, prawdopodobnie wtórne do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z dużym ryzykiem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie i zaburzenia z tym związane.

Bardzo rzadko: udar mózgu, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z dużym ryzykiem (patrz punkt 4.4).

Nieznana: zapalenie naczyń.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: kaszel, duszność.

Niezbyt często: skurcz oskrzeli.

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

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, wymioty, bóle brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcia.

Niezbyt często: suchość w jamie ustnej.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka, świąd.

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

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Niezbyt często: bolesne skurcze mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: niewydolność nerek.

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: impotencja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: astenia (uczucie wyczerpania).

Niezbyt często: nadmierne pocenie.

Badania diagnostyczne:

Może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w osoczu, hiperkaliemia ustępująca po odstawieniu leku, szczególnie w przypadku współistniejącej niewydolności nerek, ciężkiej niewydolności serca oraz w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym. Rzadko obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy.

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, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Badania kliniczne:

W okresie randomizacyjnym badania EUROPA zbierano dane dotyczące tylko ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u niewielu pacjentów: u 16 (0,3%) z 6122 pacjentów otrzymujących peryndopryl i u 12 (0,2%) z 6107 pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych peryndoprylem niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3 pacjentów i nagłe zatrzymanie akcji serca u 1 pacjenta. W grupie otrzymującej peryndopryl więcej pacjentów zostało wycofanych 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).

4.9 Przedawkowanie

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

W przypadku przedawkowania zaleca się dożylnie podanie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Jeżeli wystąpi niedociśnienie, należy ułożyć pacjenta w pozycji bezpiecznej (na plecach, z głową znajdującą się niżej niż pozostałe części ciała). Należy również rozważyć podanie wlewu angiotensyny II i (lub) dożylnie katecholamin, o ile leki te są dostępne. Peryndopryl może być eliminowany z krążenia poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4). Gdy występuje bradykardia oporna na leczenie, należy zastosować elektrostymulację serca. Należy stale kontrolować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny, kod ATC: C09A A04.

Mechanizm działania

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę - ACE). Enzym konwertujący, zwany również kinazą, jest egzopeptydazą, 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 ACE inaktywuje bradykininę, zahamowanie aktywności ACE powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe, że ten mechanizm

uczestniczy w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego przez inhibitory ACE oraz jest częściowo odpowiedzialny za określone działania niepożądane (np. kaszel).

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nadciśnienie tętnicze:

Peryndopryl jest skuteczny w leczeniu wszystkich stopni nadciśnienia tętniczego: lekkiego, umiarkowanego i ciężkiego. Powoduje on zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza opór obwodowy, co powoduje zmniejszenie 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 (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) pozostaje zazwyczaj niezmienny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 4 do 6 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki i utrzymuje się przez 24 godziny. Działanie w chwili najmniejszego stężenia leku zazwyczaj odpowiada 87% do 100% działania maksymalnego.

Zmniejszenie ciśnienia tętniczego występuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, do normalizacji ciśnienia dochodzi w ciągu miesiąca. Nie występuje tachyfilaksja.

Odstawieniu leku nie towarzyszy efekt odbicia.

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.

Leczenie skojarzone z tiazydowymi lekami moczopędnymi powoduje wystąpienie działania synergistycznego typu addycyjnego. Inhibitor ACE w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi zmniejsza także ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołanej przez lek moczopędny.

Niewydolność serca:

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i obciążenia następczego. Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały:

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

W badaniach porównawczych, po pierwszym podaniu 2 mg peryndoprylu pacjentom z lekką do umiarkowanej niewydolnością serca nie obserwowano objawów znaczącego zmniejszenia ciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Pacjenci ze stabilną chorobą niedokrwinną serca:

Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, badanie EUROPA, kontrolowane placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, trwało 4 lata.

12 218 pacjentów w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 8 mg peryndoprylu (n=6110) lub do grupy otrzymującej placebo (n=6108).

Populacja badana miała potwierdzoną chorobę niedokrwienną serca bez klinicznych objawów niewydolności serca. Pacjenci po zawale serca i (lub) rewaskularyzacji naczyń wieńcowych stanowili 90% populacji. Większość pacjentów otrzymywała badany lek dodatkowo do leczenia standardowego, które obejmowało leki przeciwplatekcyjne, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki.

Główne kryterium skuteczności działania stanowiły łącznie: śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca zakończone skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem z tert-butyloaminą w dawce 8 mg (odpowiada 10 mg peryndoprylu tozylanu) raz na dobę spowodowało istotne, bezwzględne zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka o 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

U pacjentów z zawałem serca i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie, w porównaniu do placebo obserwowano bezwzględne zmniejszenie pierwszorzędnego punktu końcowego o 2,2%, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka względnego (RRR) 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.

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 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 i osiąga stężenie maksymalne po 1 godzinie. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Perindopril jest prolekiem. Dwadzieścia siedem procent podanej dawki peryndoprylu ulega absorpcji do krwiobiegu oraz przekształceniu do czynnego metabolitu - peryndoprylatu. Oprócz czynnego peryndoprylatu

występuje jeszcze 5 innych metabolitów, wszystkie nieczynne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu występuje w ciągu 3 do 4 godzin.

Ponieważ spożycie posiłku hamuje przekształcanie perindoprylu w perindoprylat, a co za tym idzie – jego biodostępność, peryndoprylu argininian należy przyjmować doustnie w pojedynczej dawce dobowej przed porannym posiłkiem.

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 0,2 l/kg mc. dla niezwiązanego peryndoprylatu. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%. Peryndoprylat wiąże się głównie z konwertazą angiotensyny, w sposób zależny od stężenia.

Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany głównie w moczu, okres półtrwania w fazie eliminacji jego wolnej frakcji wynosi około 17 godzin, a stan stacjonarny ustala się w ciągu 4 dni.

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 zaburzenia (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 cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość czynnego peryndoprylatu nie jest zmniejszona, a tym samym modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (u szczurów i małp) narządem docelowym były nerki, które ulegały odwracalnemu uszkodzeniu.

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

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

Podczas długoterminowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Sodu wodorowęglan
Skrobia żelowana, kukurydziana
Powidon K30
Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Dawki 5 mg i 10 mg dodatkowo w otoczce zawierają:

Indygotyna lak aluminiowy (E 132)

Błękit brylantowy lak aluminiowy (E 133)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żółcień chinolinowa lak aluminiowy (E 104)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

28 miesięcy.

Po otwarciu należy zużyć w ciągu 100 dni.

6.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemniki z PP z zamknięciem z PE zawierającym środek pochłaniający wilgoć i zabezpieczenie gwarancyjne.

Perindoprilum 123ratio, 5 mg, tabletki powlekane: Wielkość opakowań: 10, 30, 60, 90, 90 (3x30) lub 100 tabletek powlekanych.

Perindoprilum 123ratio, 2,5 mg, 10 mg, tabletki powlekane: Wielkość opakowań: 30, 60, 90, 90 (3x30) lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

123ratio Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53

00-113 Warszawa

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

20969, 20970, 20971

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /

DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2013-02-18

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

11.2014r.