

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lextril, 8 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*), co odpowiada 6,676 mg peryndoprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 125,56 mg laktozy jednowodnej w każdej tabletki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki z wytłoczonym oznaczeniem „PP” po jednej stronie i cyfrą „8” po drugiej stronie. Wymiary tabletki: $8,00 \pm 0,10$ mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Stabilna choroba wieńcowa

Zmniejszenie ryzyka zdarzeń 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 potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.4) i reakcji ciśnienia tętniczego u danego pacjenta.

Nadciśnienie tętnicze

Peryndopryl może być stosowany w monoterapii, a także w leczeniu skojarzonym z preparatami z innych grup leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

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

U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności, z nadciśnieniem pochodzenia nerkowo-naczyniowego, z niedoborem elektrolitów i (lub) płynów, dekompenzacją sercowa lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zalecana dawka początkowa to 2 mg, a leczenie należy rozpocząć w warunkach specjalistycznej opieki medycznej.

Po miesiącu leczenia dawkę dobową można zwiększyć do 8 mg, podawaną raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia peryndoprylem, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze; częściej dotyczy to pacjentów jednocześnie otrzymujących leki moczopędne. Zaleca się zachowanie ostrożności, gdyż u tych pacjentów może wystąpić niedobór elektrolitów i (lub) płynów.

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać stosowania leku moczopędnego, leczenie peryndoprylem należy rozpoczynać od dawki 2 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Następnie dawkowanie peryndoprylu należy dostosować do reakcji ciśnienia tętniczego u danego pacjenta. Jeżeli jest to konieczne, można ponownie rozpocząć stosowanie leków moczopędnych.

U pacjentów w wieku podeszłym, leczenie należy rozpoczynać od dawki 2 mg, którą po miesiącu leczenia można zwiększyć do 4 mg, a następnie, jeżeli to konieczne do 8 mg, w zależności od czynności nerek (patrz tabela poniżej).

Stabilna choroba wieńcowa

Leczenie peryndoprylem należy rozpoczynać od dawki 4 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie należy zwiększyć dawkę do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek i pod warunkiem, że dawka 4 mg jest dobrze tolerowana.

Pacjenci w wieku podeszłym powinni otrzymywać 2 mg raz na dobę przez tydzień, a następnie 4 mg raz na dobę w kolejnym tygodniu. Następnie dawkę zwiększa się do 8 mg raz na dobę w zależności od czynności nerek (patrz Tabela 1 „Dostosowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek”). Dawkę można zwiększyć, tylko wówczas, gdy poprzednia mniejsza dawka była dobrze tolerowana.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek należy dostosować na podstawie klirensu kreatyniny, tak jak to opisano w tabeli 1 poniżej:

Tabela 1: Dostosowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek.

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

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności peryndoprylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1, brak jednak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dlatego stosowanie u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie peryndoprylu raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na peryndopryl lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub inny inhibitor ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE.
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z lekami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwójne hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dane wskazują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu może zwiększać ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ciężką niewydolność nerek). Dlatego nie zaleca się podwójnego hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron przez jednoczesne podawanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron jest bezwzględnie konieczne to leczenie należy prowadzić pod kontrolą lekarza specjalisty a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Produkty hamujące DPP-IV

U pacjentów stosujących jednocześnie inhibitor dipeptydylo-peptydazy 4 (DPP-IV) (np. wildagliptynę) może być większe ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie inhibitorem DPP-IV u pacjenta stosującego inhibitor ACE.

Stabilna choroba wieńcowa

Jeżeli podczas pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem wystąpią epizody duszniczy bolesnej niestabilnej (ciężkie lub nie), należy uważnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem leczenia.

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, jest bardziej prawdopodobne u pacjentów odwodnionych, np. stosujących leki moczopędne, dietę z małą ilością soli, dializowanych, u których występuje biegunka lub wymioty lub u pacjentów z ciężkim zależnym od reniny nadciśnieniem tętniczym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z lub bez współistniejącej niewydolności nerek obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Częściej występuje ono u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, w następstwie stosowania dużych dawek diuretyków pętlowych, u pacjentów z hiponatremią lub zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z grupy ryzyka objawowego niedociśnienia tętniczego, rozpoczynanie leczenia i dostosowanie dawki należy ściśle kontrolować (patrz punkty 4.2 i 4.8). Podobne zalecenia dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z chorobami naczyniowo-mózgowymi, u których obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć na plecach i jeżeli to konieczne, należy podać dożylnie roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie jest przeciwwskazaniem do dalszego leczenia, które zazwyczaj odbywa

się bez komplikacji, gdy tylko ciśnienie tętnicze wzrośnie po zwiększeniu objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, może wystąpić dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu peryndoprylu. Działanie to jest spodziewane i zwykle nie powoduje konieczności przerwania leczenia. Jeżeli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, konieczne może okazać się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania peryndoprylu.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

Tak jak inne inhibitory ACE, peryndopryl należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej lub zawężeniem drogi odpływu z lewej komory tak jak w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej.

Niewydolność nerek

W przypadku niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) dawkę początkową peryndoprylu należy dostosować do klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2) i potem w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. U tych pacjentów rutynowa kontrola stężenia potasu i kreatyniny w surowicy jest częścią standardowego postępowania medycznego (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może prowadzić do dalszego zaburzenia czynności nerek. W takiej sytuacji obserwowano zwykle przemijającą ostrą niewydolność nerek.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia. Szczególnie dotyczy to pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku, gdy równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, wzrasta ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U takich pacjentów, leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza, od małych dawek i ostrożnie je zwiększać. Ponieważ leczenie lekami moczopędnymi może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia tych stanów, należy przerwać ich stosowanie i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia peryndoprylem.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez uprzedniej choroby naczyń nerkowych, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle niewielkie i przemijające, zwłaszcza, kiedy peryndopryl podawano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Częściej obserwuje się to u pacjentów z wcześniej występującą niewydolnością nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie stosowania leków moczopędnych i (lub) peryndoprylu.

Pacjenci poddawani dializie

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

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania peryndoprylu u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani rzadko obserwuje się u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8). Może on wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie peryndoprylu, a pacjenta należy obserwować do czasu całkowitego ustąpienia objawów. W przypadkach, w których obrzęk dotyczył twarzy i warg, zwykle ustępował bez leczenia, chociaż można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia tych objawów.

Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może być śmiertelny. W przypadku obrzęku języka, głośni lub krtani, które może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy zastosować leczenie przewidziane w nagłych stanach, polegające na podaniu adrenaliny i (lub) utrzymaniu drożności dróg oddechowych. Pacjenta należy kontrolować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, który nie był związany z leczeniem inhibitorami ACE, ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów ACE może być większe (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy jelit. Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów). U niektórych pacjentów obrzęk jelit nie był poprzedzony obrzękiem naczynioruchowym twarzy a stężenia C-1-esterazy były prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy jelit diagnozowano po przeprowadzeniu takich badań jak tomografia komputerowa jamy brzusznej, ultrasonografia lub podczas zabiegu chirurgicznego a objawy ustąpiły po przerwaniu podawania inhibitora ACE.

U pacjentów z bólem brzucha, leczonych inhibitorem ACE, w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić obrzęk naczynioruchowy jelit.

Jednoczesne przyjmowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)

Pacjenci otrzymujący jednocześnie leczenie inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) mogą być zagrożeni wystąpieniem podwyższonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z lub bez wystąpienia problemów z oddychaniem) (patrz punkt 4.5).

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

Rzadko, u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z zastosowaniem siarczanu dekstranu występują zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne. Reakcji tych, można uniknąć poprzez okresowe odstawienie inhibitorów ACE przed każdą aferezą.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne. U tych pacjentów można uniknąć wystąpienia tych reakcji poprzez okresowe odstawienie inhibitorów ACE, ale mogą one ponownie pojawić się po przypadkowym ponownym zastosowaniu.

Niewydolność wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE wiąże się z wystąpieniem zespołu, który rozpoczyna się od wystąpienia żółtaczkę cholestatycznej, a następnie pojawia się piorunująca martwica wątroby i (czasami) następuje zgon. Mechanizm powstawania tego zespołu nie został wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których występuje żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/agranulocytoza/trombocytopenia/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 należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub w sytuacji, gdy czynniki te występują łącznie, szczególnie, jeśli wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów występowały ciężkie infekcje, które były w niektórych przypadkach 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 (np. ból gardła, gorączka).

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 krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE zgłaszano występowanie kaszlu. Charakterystyczne jest to, że kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany przez inhibitor ACE należy wziąć pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

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

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka hiperkaliemii to niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70 lat), cukrzyca, stany współistniejące, szczególnie odwodnienie, ostre niewyrównanie niewydolności serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas albo innych leków, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem).

Przyjmowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasami zakończone zgonem, zaburzenia rytmu serca. Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych produktów jest uzasadnione, należy zachować ostrożność oraz często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

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

Lit

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu z peryndoprylem (patrz punkt 4.5).

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

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

Ciąża

Nie należy rozpoczynać stosowania inhibitorów ACE u kobiet w ciąży. Jeżeli stosowanie inhibitora ACE nie jest konieczne, to u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne 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 wdrożyć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Laktoza

Produkt ten zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego preparatu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki wywołujące hiperkaliemię

Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość wystąpienia hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprym. Skojarzone stosowanie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Aliskiren:

U pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, zaburzenia czynności nerek oraz powikłań i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne stosowanie leków niezalecane (patrz punkt 4.4)

Aliskiren:

U innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz powikłań i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II:

Istnieją doniesienia w literaturze, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego.

Estramustyna:

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

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

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

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

Inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) lub DPP-4

Pacjenci przyjmujący jednocześnie inhibitory mTOR mogą być narażeni w większym stopniu na ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol)

Pacjenci przyjmujący jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

Racekadotryl

Wiadomo, że inhibitory ACE (np. peryndopryl) mogą powodować obrzęk naczynioruchowy. To ryzyko może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania racekadotrylu (lek stosowany w ostrej biegunce).

Lit:

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

Jednoczesne stosowanie leków wymagające szczególnej ostrożności

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące):

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

Baklofen:

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

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu:

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, szczególnie osoby z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, mogą być narażeni na nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie rozpoczynania leczenia inhibitorami ACE. Możliwość działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększonymi dawkami peryndoprylu.

W nadciśnieniu tętniczym, jeśli wcześniejsza terapia lekiem moczopędnym mogła spowodować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, a następnie można ponownie wprowadzić lek moczopędny nieoszczędzający potasu, albo leczenie inhibitorem ACE musi być rozpoczęte od małej dawki, która będzie stopniowo zwiększana.

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

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

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton):

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

w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca od II do IV klasy (wg klasyfikacji NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory < 40% oraz wcześniej leczonych inhibitorami ACE i diuretykami pętlowymi, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie śmiertelnej, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzeżenia zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.

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

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

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

Kiedy inhibitory ACE są jednocześnie podawane z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w zakresie dawek działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i nieselektywnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków z grupy NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio występującymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność podawając leki w skojarzeniu, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia oraz cyklicznie w późniejszym okresie.

Jednoczesne stosowanie leków wymagające pewnej ostrożności

Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne :

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

Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna):

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

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).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/znieczulające

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

Leki działające sympatykomimetycznie

Leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Sole złota

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE w tym peryndoprylem, u których jednocześnie stosowano sole złota (np. sodu aurotiojabłczanu) w iniekcji rzadko zgłaszano objawy jak po podaniu azotanów (objawy to: zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jeżeli leczenie inhibitorem ACE nie jest konieczne, to u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy

natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży wpływa toksycznie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (patrz także punkt 5.3). Jeśli narażenie na inhibitor ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania leku Lextril, szczególnie w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się alternatywne metody leczenia o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

Wpływ na płodność

Nie wykazano wpływu na rozrodczość i płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Lextril nie wpływa bezpośrednio na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale u niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje związane z obniżeniem ciśnienie tętniczego, w szczególności na początku leczenia lub podczas jednoczesnego stosowania innego leku przeciwnadciśnieniowego.

Zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być upośledzona.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa peryndoprylu jest zgodny z profilem bezpieczeństwa inhibitorów ACE: najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz obserwowane po zastosowaniu peryndoprylu to: zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia widzenia, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcie, biegunka, zaburzenie smaku, niestrawność, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i osłabienie.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu na rynek peryndoprylu występowały z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

MedDRA Klasyfikacja układ narząd	Działanie 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 wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Trombocytopenia	Bardzo rzadko

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 and 4.5)	Niezbyt często*
	Hiperkaliemia, odwracalna po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*
	Hiponatremia	Niezbyt często*
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia nastroju	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia nerwowego	Często
	Bóle głowy	Często
	Parestezje	Często
	Zaburzenia głowy pochodzenia błędnikowego	Często
	Senność	Niezbyt często*
	Omdlenie	Niezbyt często*
	Uczucie dezorientacji	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum w uszach	Często
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca	Niezbyt często*
	Tachykardia	Niezbyt często*
	Dusznicza bolesna (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Arytmia	Bardzo rzadko
	Zawał serca, prawdopodobnie wtórnie do nasilonego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie (i objawy związane z niedociśnieniem)	Często
	Zapalenia naczyń krwionośnych	Niezbyt często*
	Udar, prawdopodobnie wtórnie do nasilonego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
	Duszność	Często
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często
	Zaparcia	Często
	Biegunka	Często
	Zaburzenia odczuwania smaku	Często
	Niestrawność	Często
	Nudności	Często
	Wymioty	Często
	Suchość w jamie ustnej	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Wysypka	Często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często
	Obrzęk twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*
	Pęcherzyca	Niezbyt często*

	Nadmierna potliwość	Niezbyt często
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często
	Bóle stawów	Niezbyt często*
	Bóle mięśni	Niezbyt często*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	Niezbyt często
	Ciężkie zaburzenia czynności wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne	Astenia	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*
	Ogólne złe samopoczucie	Niezbyt często*
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*
	Gorączka	Niezbyt często*
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia kreatyniny	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadek	Niezbyt często*

*Częstość określona na podstawie badań klinicznych dotyczących działań niepożądanych wykrytych na podstawie spontanicznego raportowania.

Badania kliniczne

Podczas randomizowanego badania EUROPA, raportowano tylko ciężkie przypadki działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u niewielu pacjentów: 16 (0,3%) z 6122 pacjentów otrzymujących peryndopryl i 12 (0,2%) z 6107 pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych peryndoprylem, niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3 pacjentów, nagłe zatrzymanie akcji serca u 1 pacjenta. Więcej pacjentów zostało wyłączonych z powodu kaszlu, niedociśnienia tętniczego lub innej nietolerancji na peryndopryl niż na placebo, odpowiednio 6,0% (n=366) w stosunku 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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie tętnicze, wstrząs, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, palpacje, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Po przedawkowaniu zaleca się dożylnie podanie roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwstrząsowej. Jeżeli jest to możliwe, należy również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin. Peryndopryl można usunąć z krążenia ogólnego poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Pacjenci poddawani dializie). Jeśli wystąpi oporna na leczenie bradykardia, należy rozważyć wszczepienie rozrusznika serca. Należy monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów oraz kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, peryndopryl
Kod ATC: C09A A04

Mechanizm działania

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II (inhibitor ACE). Enzym konwertujący lub kinaza jest egzopeptydazą umożliwiającą przekształcenie angiotensyny I do działającej kurcząco na naczynia angiotensyny II oraz powodującą rozkład rozszerzającej naczynia bradykininy do nieczynnych heptapeptydów. Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego regulującego wydzielanie reniny) i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ enzym konwertujący angiotensynę inaktywuje bradykininę, hamuje aktywność enzymu konwertującego, powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywuje układ prostaglandyn).

Prawdopodobne jest, że ten mechanizm odpowiada za działanie obniżające ciśnienie tętnicze 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 nadciśnienia tętniczego o wszystkich stopniach nasilenia: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim; obserwowano zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza opór naczyń obwodowych, co powoduje obniżenie ciśnienia krwi. W konsekwencji zwiększa przepływ krwi w naczyniach obwodowych, bez wpływu na częstość pracy serca.

Obserwuje się zwiększenie przepływu krwi przez nerki, podczas gdy współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) pozostaje zazwyczaj niezmienną.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje pomiędzy 4 a 6 godziną po podaniu pojedynczej dawki i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny: zmniejszenie ciśnienia tętniczego w czasie najsłabszego działania leku w stosunku do obniżenia ciśnienia tętniczego w okresie najsilniejszego działania leku wynosi około od 87% do 100%.

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

Przerwanie leczenia nie powoduje działania z odbicia.

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

Potwierdzono, że u ludzi peryndopryl powoduje rozszerzanie naczyń krwionośnych. Poprawia on sprężystość dużych tętnic i zmniejsza stosunek średnicy do światła w małych tętnicach.

Terapia skojarzona z tiazydowymi lekami moczopędnymi wykazuje działanie synergiczne typu addycyjnego. Skojarzenie inhibitorów ACE z tiazydami zmniejsza również ryzyko hipokaliemii wywoływanej przez leki moczopędne.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

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).

W badanej populacji potwierdzono chorobę wieńcową bez objawów klinicznych niewydolności serca. Ogólnie, 90% pacjentów przeżyło przed badaniem zawał i (lub) miało zabieg rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. U większości pacjentów badany lek dodawano do standardowej terapii lekami przeciwpłytkowymi, lekami zmniejszającymi stężenie lipidów i beta-adrenolitykami.

Głównymi kryteriami oceny skuteczności była śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawały serca nie zakończone zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca ze skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem w dawce 8 mg raz na dobę powodowało znaczące zmniejszenie całkowitego ryzyka w głównym punkcie końcowym o 1,9% w stosunku do względnego zmniejszenia ryzyka o 20%, (95% CI [9,4;28,6] -p<0,001). U pacjentów z zawałem serca i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie, całkowite zmniejszenie ryzyka o 2,2% w głównym punkcie końcowym, w stosunku do względnego zmniejszenia ryzyka o 22,4% (95% CI [12,0;31,6] -p<0,001), zaobserwowano w porównaniu z placebo.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności perindoprylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

W otwartym badaniu klinicznym, bez grupy porównawczej, przeprowadzonym na 62 dzieciach w wieku od 2 do 15 lat z przesączem kłębuszkowym > 30 ml/min/1.73 m², perindopryl podawano w dawce 0,07 mg/kg mc. dawkę dostosowano do każdego pacjenta w zależności profilu i reakcji ciśnienia do maksymalnej dawki 0,135 mg/kg mc.

59 pacjentów ukończyło 3-miesięczny okres badania, a 36 pacjentów ukończyło przedłużony okres badania, np. przedłużony o 24 miesiące (średnia długość badania to 44 miesiące). Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi pozostało niezmiennione od ostatniej oceny u pacjentów otrzymujących uprzednio leczenie przeciwnadciśnieniowe i obniżyło się u pacjentów nieleczonych wcześniej.

U więcej niż 75% dzieci ciśnienie skurczowe i rozkurczowe wynosiło poniżej 95% wartości podczas ostatniego pomiaru.

Profil bezpieczeństwa był zgodny z ogólnym profilem perindoprylu.

Podwójna blokada układu RAA w badaniach klinicznych: Przeprowadzono dwa duże randomizowane, kontrolowane placebo badania (Badanie ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) oraz badanie VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) w celu oceny jednoczesnego stosowania inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET przeprowadzono u pacjentów z przebytymi chorobami sercowo-naczyniowymi, chorobami naczyniowymi mózgu lub u pacjentów z cukrzycą typu II ze współistniejącymi uszkodzeniami narządowymi. Badanie VA NEPHRON-D przeprowadzono u pacjentów z cukrzycą typu II i nefropatią cukrzycową. Otrzymane wyniki obu badań nie wykazały korzystnego wpływu terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii na czynność nerek i (lub) układ sercowo-naczyniowy oraz śmiertelność a wykazano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ciężkich uszkodzeń nerek i (lub) niedociśnienie. Biorąc pod uwagę właściwości farmakodynamiczne wyniki badań można odnieść do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II. Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) zostało zaprojektowane w celu oceny korzyści wynikających z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową lub z jednocześnie występującymi tymi zaburzeniami. Badanie zostało wcześniej przerwane w związku ze wzrostem ryzyka działań niepożądanych. Zgon z powodu incydentu sercowo-naczyniowego i udar wystąpiły liczbowo częściej w grupie otrzymującej aliskiren w porównaniu do grupy placebo a działania niepożądane i ciężkie działania niepożądane (hiperkaliemia, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek) zgłaszano częściej w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym peryndopryl wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenie po 1 godzinie. Okres półtrwania peryndoprylu wynosi 1 godzinę.

Peryndopryl jest prolekiem. 27% podanej dawki peryndoprylu, znajdującej się w krwiobiegu, to aktywny metabolit - peryndoprylat. Oprócz aktywnego peryndoprylatu występuje jeszcze 5 innych metabolitów, wszystkie nieaktywne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu występuje w ciągu 3 do 4 godzin.

Przyjmowanie pokarmów zmniejsza przemianę peryndoprylu w peryndoprylat i w związku z tym jego biodostępność. Peryndopryl należy przyjmować doustnie w dawce pojedynczej raz na dobę rano, przed posiłkiem.

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

Dystrybucja

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

Wydalenie

Peryndoprylat jest wydalany głównie z moczem; okres półtrwania w fazie eliminacji jego wolnej frakcji wynosi ok. 17 godzin, stan stacjonarny jest osiąganym w ciągu 4 dni.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów w wieku podeszłym oraz u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek peryndoprylat jest eliminowany wolniej. U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy dostosować w zależności od stopnia nasilenia niewydolności (klirens kreatyniny).

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

Farmakokinetyka peryndoprylu jest zmieniona u pacjentów z marskością wątroby; klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Jednak ilość utworzonego peryndoprylatu jest niezmienną, w związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (na szczurach i małpach), narządem narażonym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.

W badaniach przeprowadzonych *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. Jednak grupa leków do której należą inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny powoduje działania niepożądane w późnej fazie rozwoju płodu u gryzoni i królików, wystąpiły śmierć płodu i wady wrodzone, uszkodzenie nerek, jak również wzrost śmiertelności przed- i pourodzeniowej.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka hydrofobowa koloidalna
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Dostępne wielkości opakowań: 14, 20, 28, 30, 56 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b

140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15018

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.12.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.06.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.09.2018