

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Erbugen, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Erbugen, 4 mg, tabletki: każda tabletkę zawiera 4 mg peryndoprylu w postaci soli trzeciorzędowej butylaminy (znanej również jako erbumina), co jest równoważne 3,338 mg peryndoprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 54,050 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę.

Erbugen, 4 mg, to zielono nakrapiane tabletkę w kształcie kapsułki, z bocznym wgłębieniem i wytłoczonym napisem "PT4" po jednej stronie oraz "M" po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze:

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca:

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Stabilna choroba wieńcowa:

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowych u pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego i/lub rewaskularyzacji w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta (patrz punkt 4.4) oraz w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego na leczenie.

Nadciśnienie tętnicze

Peryndopryl erbuminy można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innych grup (patrz punkty 4.3, 4.4, 4,5 i 5,1).

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

U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, z niedoborem elektrolitów i (lub) wody, w stanie dekompensacji sercowej lub z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, po podaniu dawki początkowej

może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. U tych pacjentów zaleca się dawkę początkową 2 mg a leczenie należy rozpoczynać pod kontrolą lekarską. Po miesiącu leczenia dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia peryndoprylu erbumina może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Częściej dotyczy to pacjentów leczonych jednocześnie lekami moczopędnymi. W związku z tym zaleca się ostrożność, gdyż u tych pacjentów mogą występować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej.

O ile jest to możliwe, stosowanie leku moczopędnego należy przerwać na 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem erbuminy (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać stosowania leku moczopędnego, leczenie peryndoprylem erbuminy należy rozpocząć od dawki 2 mg. Należy monitorować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy. Późniejsze dawkowanie peryndoprylu erbuminy należy dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego krwi. O ile jest to konieczne, można ponownie rozważyć leczenie za pomocą leku moczopędnego.

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg, którą po miesiącu leczenia można zwiększyć do 4 mg a następnie, w razie konieczności do 8 mg, w zależności od czynności nerek (patrz Tabela 1 „Dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek” poniżej).

Objawowa niewydolność serca

Zaleca się aby wprowadzanie peryndoprylu erbuminy, który jest na ogół stosowany w skojarzeniu z nieoszczędzającym potas diuretykiem i (lub) digoksyną i (lub) beta-blokerem, rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od zalecanej początkowej dawki 2 mg przyjmowanej rano. Dawkę tę można zwiększyć po dwóch tygodniach do 4 mg raz na dobę, o ile jest tolerowana.

Dostosowanie dawki powinno opierać się na indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

U chorych z ciężką niewydolnością serca oraz u innych pacjentów zaliczanych do grupy wysokiego ryzyka (pacjenci z zaburzeniem czynności nerek, predyspozycją do występowania zaburzeń elektrolitowych, pacjenci przyjmujący jednocześnie leki moczopędne i (lub) leki rozszerzające naczynia), leczenie należy rozpocząć pod staranną kontrolą lekarską (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka objawowego niedociśnienia tętniczego, np. pacjenci z zaburzeniem gospodarki elektrolitowej z hiponatremią lub bez hiponatremii, pacjenci z hipowolemią oraz pacjenci, u których stosowano intensywne leczenie lekami moczopędnymi, należy w miarę możliwości wyrównać te zaburzenia przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem erbuminy. Należy ściśle monitorować ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy, zarówno przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Erbugen, jak też w trakcie leczenia (patrz punkt 4.4).

Stabilna choroba wieńcowa

Peryndopryl erbuminy należy wprowadzać w dawce 4 mg raz na dobę przez dwa tygodnie, a następnie zwiększyć do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek i upewnieniu się, że dawka 4 mg jest dobrze tolerowana.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać 2 mg raz na dobę przez tydzień, następnie 4 mg raz na dobę przez następny tydzień, przed zwiększeniem dawki do 8 mg raz na dobę w zależności od czynności nerek (patrz tabela 1 „Dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek” poniżej). Dawkę należy zwiększać jedynie wtedy, gdy wcześniejsza, mniejsza dawka jest dobrze tolerowana.

Populacje szczególne

Zaburzenia czynności nerek

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek powinno opierać się na wartościach klirensu kreatyniny, jak przedstawiono w tabeli 1 poniżej:

Tabela 1: Dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

| <u>Klirens kreatyniny (ml/min)</u> | <u>Zalecana dawka</u> |
|---------------------------------------|-----------------------|
| Klirens kreatyniny ≥ 60 | 4 mg/dobę |
| $30 < \text{Klirens kreatyniny} < 60$ | 2 mg/dobę |
| $15 < \text{Klirens kreatyniny} < 30$ | 2 mg co dwa dni |
| Pacjenci hemodializowani* | |
| Klirens kreatyniny < 15 | 2 mg w dniu dializy |

*Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

Pacjenci hemodializowani powinni przyjąć dawkę produktu po dializie.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale niemożliwe jest przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania. Dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt leczniczy Erbugen należy stosować raz na dobę, rano przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na inny inhibitor konwertazy angiotensyny
- Obrzęk naczynioruchowy związany ze stosowaniem inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) w wywiadzie
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać stosowania produktu Erbugen wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz także punkty 4.4 i 4.5).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Erbugen z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej GFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1)
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5);
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedną nerkę (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stabilna choroba wieńcowa

W razie wystąpienia epizodu niestabilnej choroby wieńcowej (poważnego lub nie) podczas pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem, należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuacją leczenia.

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą spowodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów ze zmniejszoną objętością osocza, np. wskutek leczenia lekami moczopędnymi, stosowania diety ubogiej w sód, dializ, biegunki lub wymiotów, bądź też u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym zależnym od reniny (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, ze współistniejącą niewydolnością nerek lub bez, obserwowano objawowe niedociśnienie. Jego wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z wyższą klasą niewydolności serca, u których stosowane są duże dawki diuretyków pętlowych, u chorych z hiponatremią lub z zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego należy ściśle kontrolować początkowy okres stosowania produktu oraz okres ustalania jego dawki (patrz punkty 4.2 i 4.8). Powyższe zastrzeżenia dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub pacjentów z zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W razie wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i w razie potrzeby należy podać dożylnie roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Przemijające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do dalszego podawania produktu, co zazwyczaj odbywa się bez komplikacji, gdy ciśnienie tętnicze krwi zwiększy się wraz ze zwiększeniem objętości wewnątrznaczyniowej. U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, po podaniu peryndoprylu erbuminy może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego. Takie działanie jest oczekiwane i zwykle nie powoduje przerwania leczenia. W razie wystąpienia objawów niedociśnienia tętniczego może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu leczniczego Erbugen.

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, peryndopryl erbuminy należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej lub ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak to ma miejsce w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

(ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone system, RAAS)

Istnieją dowody, że 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 tętniczego, hiperkaliemii lub 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 punkt 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: czynności 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.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min), początkową dawkę peryndoprylu należy dostosować do wartości klirensu kreatyniny u danego pacjenta (patrz punkt 4.2) a następnie do reakcji pacjenta na leczenie. Rutynowa kontrola stężeń potasu i kreatyniny w surowicy

stanowi część standardowego postępowania medycznego w odniesieniu do tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, niedociśnienie tętnicze po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może prowadzić do dalszego zaburzenia czynności nerek. W takich przypadkach obserwowano występowanie ostrej niewydolności nerek, zwykle przemijającej.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki, którzy przyjmowali inhibitory ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy, zwykle przemijające po zakończeniu leczenia. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku współistnienia nadciśnienia naczyniowo-nerkowego istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od małych dawek pod ścisłą kontrolą lekarską i dawki zwiększać ostrożnie. Jednoczesne podawanie leków moczopędnych może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia powyższych powikłań, dlatego też należy przerwać leczenie lekami moczopędnymi oraz należy monitorować parametry czynności nerek w ciągu pierwszych tygodni leczenia produktem leczniczym Erbugen.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie stwierdzono wcześniej występowania zwężenia naczyń nerkowych, dochodziło do zwiększenia stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy, zwykle niewielkiego i przemijającego, zwłaszcza gdy peryndopryl erbuminy był podawany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącym zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie podawania leku moczopędnego i (lub) produktu leczniczego Erbugen.

Pacjenci hemodializowani

U pacjentów dializowanych z użyciem błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności, którzy przyjmowali inhibitor ACE, obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Transplantacja nerki

Nie ma doświadczenia w stosowaniu peryndoprylu erbuminy u pacjentów, u których w ostatnim czasie przeszczepiono nerkę.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem erbuminy, obserwowano rzadko przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, ust, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Erbugen i rozpocząć odpowiednią obserwację pacjenta, którą należy prowadzić do czasu całkowitego ustąpienia objawów. W sytuacjach, gdy obrzęk obejmował jedynie twarz i usta, zaburzenia ustępowały na ogół bez leczenia, chociaż podawanie leków przeciwhistaminowych było przydatne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może być śmiertelny. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani, co może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie takie jak w nagłych stanach. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien znajdować się pod ścisłym nadzorem lekarskim do chwili całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany z przyjmowaniem inhibitora ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia podczas stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3).

Obrzęk jelitowy obserwowano rzadko u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U tych pacjentów występowały bóle brzucha (z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami lub bez tych objawów), w niektórych przypadkach nie obserwowano wcześniejszego obrzęku naczynioruchowego twarzy, a stężenie esterazy C-1 było w normie. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano takimi metodami jak obrazowanie TK, ultrasonografia lub zabieg chirurgiczny, a objawy mijały po przerwaniu podawania inhibitora ACE. Należy uwzględnić obrzęk naczynioruchowy jelit w rozpoznaniu różnicowym u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, którzy zgłaszają się z bólami brzucha.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan wcześniej niż 36 godzin po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Erbugen. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Erbugen wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) i wildagliptyny u pacjentów już przyjmujących inhibitor ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE rzadko stwierdzano reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu. Reakcji tych można uniknąć przerywając okresowo przyjmowanie inhibitora ACE przed każdym zabiegiem aferezy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów udawało się uniknąć wystąpienia tych reakcji poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, lecz ponownie występowały po nieumyślnym zastosowaniu produktu.

Niewydolność wątroby

Rzadko stosowanie inhibitorów ACE było związane z występowaniem zespołu rozpoczynającego się żółtaczką cholestatyczną i prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) śmierci. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka lub zwiększyła się aktywność enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitora ACE i rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/agranulocytoza/trombocytopenia/niedokrwistość

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano występowanie neutropenii (agranulocytozy), trombocytopenii i niedokrwistości. U chorych z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników sprzyjających powikłaniom, neutropenia występowała rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem lub u pacjentów, u których te stany współistnieją, zwłaszcza gdy uprzednio występowało zaburzenie czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwijały się ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u tych pacjentów, doradza się okresowe kontrolowanie liczby białych krwinek. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji (np. ból gardła, gorączka).

Rasa

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

Kaszel

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

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie tętnicze, peryndopryl erbuminy może blokować powstawanie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwolnienia reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym. W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego i rozważany jest ten mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Stężenie potasu w surowicy

Inhibitory ACE mogą wywołać hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Efekt ten jest zwykle nieistotny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym także zamienniki soli kuchennej), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprim lub kotrimoksazol zwany też trimetoprimem/sulfametoksazolem a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Należy zachować ostrożność stosując leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, a także monitorować stężenie potasu w surowicy oraz czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Pacjenci chorzy na cukrzycę

U pacjentów chorych na cukrzycę, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5).

Lit

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

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

Ogólnie nie zaleca się stosowania peryndoprylu jednocześnie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu albo zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

Pierwotny aldosteronizm

Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. O ile nie rozważono konieczności dalszego leczenia inhibitorami ACE, pacjentkom planującym zajście w ciążę należy zmienić metodę leczenia nadciśnienia na alternatywną, lekiem o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast zaprzestać leczenia inhibitorami ACE i w razie potrzeby rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Substancje pomocnicze

Ze względu na zawartość laktozy, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy,

całkowitym niedoborem laktozy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy lek uznaje się za "wolny od sodu."

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Leki wywołujące hiperkaliemię

Niektóre produkty lecznicze lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać występowanie hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptorów angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, środki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprym. Jednoczesne stosowanie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3):

Aliskiren

U pacjentów z cukrzycą lub upośledzoną czynnością nerek wzrasta ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek i chorób sercowo-naczyniowych oraz zwiększenia śmiertelności.

Pozaustrojowe metody leczenia

Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu - ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu lub zastosować lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy.

Jednoczesne stosowanie niezalecane (patrz punkt 4.4):

Aliskiren

U pacjentów innych niż chorzy na cukrzycę lub z upośledzoną czynnością nerek wzrasta ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek i wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych oraz zwiększenia śmiertelności.

Równoczesne stosowanie z inhibitorami ACE i blokerami receptora angiotensyny

Istnieją doniesienia w literaturze, że u pacjentów z rozpoznaną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i blokerem receptora angiotensyny jest związane z większą częstotliwością wystąpienia niedociśnienia, omdleń, hiperkaliemii i pogorszeniem czynności nerek (w tym ostrą niewydolnością nerek), w porównaniu do zastosowania pojedynczego leku działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Stosowanie podwójnej blokady (na przykład połączenia inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinno być ograniczone do indywidualnych przypadków w połączeniu ze ścisłą kontrolą czynności nerek, poziomu potasu i ciśnienia krwi.

Leki zwiększające ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i

walsartan jest przeciwwskazane ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, tamsyrolimusem) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

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

Chociaż stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostaje w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych produktem Erbugen może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Erbugen jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprim i kotrimoksazol (produkt złożony zawierający trimetoprim i sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, podobnie jak amiloryd. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Erbugen w skojarzeniu z wymienionymi wyżej lekami. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenia potasu w surowicy.

Cyklosporyna

W czasie jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE z cyklosporyną może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

W czasie jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE z heparyną może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Estramustyna

Zwiększa ryzyko działań niepożądanych takich jak obrzęk naczynioruchowy.

Lit

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

Stosowanie skojarzone, które wymaga szczególnej opieki:

Leki przeciwcukrzycowe (insulina lub doustne leki przeciwcukrzycowe)

Badania epidemiologiczne wykazały, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne leki przeciwcukrzycowe) może nasilać działanie hipoglikemizujące, z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Występowanie tego zjawiska jest bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Baklofen

Zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, zwłaszcza u osób z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego na początku leczenia inhibitorami ACE. Potencjalne działanie hipotensyjne można zmniejszyć poprzez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem oraz zastosowanie małych, stopniowo zwiększanych dawek

peryndoprylu.

W nadciśnieniu tętniczym, gdy wcześniejsza terapia lekami moczopędnymi mogła spowodować ubytek soli/objętości płynów ustrojowych, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem ACE należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego, w którym to przypadku lek moczopędny nieoszczędzający potasu może być następnie ponownie włączony, albo leczenie inhibitorem ACE musi być rozpoczęte niską dawką, a następnie stopniowe jej zwiększanie.

W przypadku leczenia zastoinowej niewydolności serca lekami moczopędnymi, terapię inhibitorem ACE należy rozpoczynać z zastosowaniem bardzo małej dawki, możliwie po zmniejszeniu dawki skojarzonego nieoszczędzającego potasu leku moczopędnego.

We wszystkich przypadkach należy oceniać czynność nerek (stężenie kreatyniny) w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE.

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)

Stosowanie eplerenonu lub spironolaktonu w dawkach pomiędzy 12,5 mg do 50 mg na dobę i niskich dawkach inhibitorów ACE:

W leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV (wg. NYHA) z frakcją wyrzutową <40%, leczonych wcześniej inhibitorami ACE i diuretykami pętlowymi, wzrasta ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie śmiertelnej, szczególnie w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania takiej kombinacji.

Przed rozpoczęciem stosowania takiego leczenia skojarzonego należy sprawdzić pacjenta w kierunku braku hiperkaliemii i niewydolności nerek.

Należy ściśle kontrolować poziom potasu oraz kreatyniny w osoczu, w pierwszym miesiącu leczenia raz w tygodniu, a następnie co miesiąc.

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

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 oraz nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych –NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększonego stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Takie połączenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz okresowo w późniejszym czasie.

Jednoczesne stosowanie, które wymaga opieki:

Leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia

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

Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorami ACE wzrasta ryzyko obrzęku naczynioworuchowego, w związku z wywołanym gliptynami zmniejszeniem aktywności dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpowietrzające/leki przeciwpowietrzające

Jednoczesne stosowanie niektórych leków przeciwpowietrzających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz leków przeciwpowietrzających z inhibitorami ACE może powodować

dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

Leki sympatykomimetyczne

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Złoto

Reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (w tym zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie) były rzadko obserwowane u pacjentów stosujących sole złota w iniekcjach (aurotiojabłczan sodu) i jednocześnie inhibitor ACE, w tym peryndopryl.

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 punkty 4.3 i 4.4). |
|---|

Nie ma ostatecznych dowodów epidemiologicznych na teratogenność w następstwie ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży, jakkolwiek nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. O ile nie rozważono konieczności dalszego leczenia inhibitorami ACE, pacjentkom planującym zajście w ciążę należy zmienić metodę leczenia nadciśnienia na alternatywną, lekiem o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast zaprzestać leczenia inhibitorami ACE i w razie potrzeby rozpocząć leczenie alternatywne.

Ekspozycja na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze jest znana jako czynnik uszkadzający płód (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) i toksyczny dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na inhibitory ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży należy przeprowadzać badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy starannie obserwować pod kątem hipotonii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ponieważ nie ma dostępnych informacji na temat stosowania produktu leczniczego Erbugen w czasie karmienia piersią, nie zaleca się produktu leczniczego Erbugen, lecz preferuje inne metody leczenia o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza noworodków i wcześniaków.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na zdolności rozrodcze i płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Peryndoprylu erbumina nie wpływa bezpośrednio na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, lecz u niektórych pacjentów może pojawić się indywidualna reakcja na obniżenie ciśnienia tętniczego, szczególnie na początku leczenia lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. W rezultacie zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może być upośledzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa peryndoprylu jest zgodny z profilem bezpieczeństwa inhibitorów ACE:

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych, obserwowanymi

przy stosowaniu peryndoprylu są: zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zaburzenia widzenia, szum w uszach, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcia, biegunka, zaburzenia smaku, niestrawność, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i osłabienie.

Tabularyczna zestawienie działań niepożądanych

W trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu peryndoprylu do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane z przedstawioną poniżej częstością:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: eozynofilia*
Bardzo rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, trombocytopenia, leukopenia/neutropenia, agranulocytoza lub pancytopenia
U pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej zgłaszano bardzo rzadko przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: hipoglikemia* (patrz punkty 4.4 i 4.5), hiperkaliemia*, odwracalna po zaprzestaniu stosowania (patrz punkt 4.4), hiponatremia*

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zaburzenia nastroju lub zaburzenia snu.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje.
Niezbyt często: senność*, omdlenia*
Bardzo rzadko: splątanie.

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: szumy uszne.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatania serca*, tachykardia*
Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa (patrz punkt 4.4) i zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie jako skutek nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grup wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym.
Niezbyt często: zapalenie naczyń*
Bardzo rzadko: udar, prawdopodobnie w następstwie nadmiernego spadku ciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4).
Częstość nieznana: objaw Raynauda

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: zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, świąd.
Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, ust, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4), nadwrażliwość na światło*, pęcherze skórne*, nasilone pocenie.
Rzadko: nasilenie łuszczycy*
Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: skurcze mięśni.
Niezbyt często: ból stawów*, ból mięśni*.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: niewydolność nerek.
Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zaburzenia erekcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie.
Niezbyt często: ból w klatce piersiowej*, złe samopoczucie*, obrzęki obwodowe*, gorączka*.

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: wzrost stężenia mocznika we krwi*, wzrost stężenia kreatyniny we krwi*
Rzadko: wzrost stężenia bilirubiny we krwi, wzrost aktywności enzymów wątrobowych

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często: upadki*

* Częstość określona na podstawie raportów spontanicznych działań niepożądanych z badań

klinicznych

Po zastosowaniu innych inhibitorów ACE zgłaszano przypadki zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Zespół SIADH może być uznany jako bardzo rzadkie ale możliwe powikłanie związane z leczeniem inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem.

Badania kliniczne

W okresie randomizacji badania EUROPA odnotowywano wyłącznie ciężkie zdarzenia niepożądane. Występowały one u małej liczby pacjentów: u 16 (0,3%) na 6122 pacjentów przyjmujących peryndopryl oraz u 12 (0,2%) na 6107 pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Wśród chorych przyjmujących peryndopryl u 6 obserwowano niedociśnienie tętnicze, u 3- obrzęk naczynioruchowy a u 1 – nagłe zatrzymanie akcji serca. Większa liczba pacjentów zrezygnowała z badania z powodu kaszlu, niedociśnienia tętniczego lub innego rodzaju nietolerancji w grupie przyjmujących peryndopryl niż w grupie placebo, odpowiednio 6% (n=366) względem 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:

Departament 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

W przypadku przedawkowania zaleca się zastosowanie wlewu dożylnego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć na plecach. Jeżeli dostępne są odpowiednie leki to należy rozważyć podanie angiotensyny II i (lub) katecholamin we wlewie dożylnym. Peryndopryl można usunąć z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W razie wystąpienia bradykardii odpornej na leczenie, zalecane jest zastosowanie elektrostymulacji serca. Parametry podstawowych czynności życiowych, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi należy monitorować w sposób ciągły.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny, kod ATC: C09AA04

Mechanizm działania

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II (konwertaza angiotensyny, ACE). Konwertaza angiotensyny jest kinazą, egzopeptydazą przekształcającą angiotensynę I do angiotensyny II, będącej czynnikiem powodującym skurcz naczyń krwionośnych oraz rozkładającą bradykininę - substancję rozszerzającą 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 związanego z uwalnianiem reniny) oraz zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Inaktywacja enzymu rozkładającego bradykininę przez inhibitory ACE powoduje także zwiększenie aktywności systemowych i tkankowych układów kalikreinowo-kininowych (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe jest, że mechanizm ten bierze udział w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi oraz częściowo warunkuje występowanie niektórych działań niepożądanych (np. kaszel).

Peryndopryl działa za pośrednictwem czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity nie wykazują aktywności hamującej ACE *in vitro*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista^rtan 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.

Nadciśnienie tętnicze

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: lekkim, umiarkowanym i ciężkim. Powoduje obniżenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, co prowadzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi. W następstwie tego zwiększa się obwodowy przepływ krwi, bez wpływu na częstość rytmu serca.

Przepływ krwi przez nerki na ogół zwiększa się, natomiast wskaźnik przesączania kłębuszkowego

(GFR) zazwyczaj pozostaje niezmienny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po upływie 4 do 6 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Stosunek procentowy wielkości redukcji ciśnienia tętniczego w okresie najsłabszego działania produktu wynosi około 87 do 100%.

Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi występuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie normalizacja ciśnienia krwi występuje w ciągu miesiąca a następnie utrzymuje się bez występowania oznak tachyfilaksji.

Odstawienie produktu nie prowadzi do efektu „z odbicia”.

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

Potwierdzono, że u ludzi peryndopryl wywiera działanie rozszerzające naczynia. Zwiększa elastyczność dużych tętnic i zmniejsza stosunek grubości warstwy środkowej do światła naczynia w małych tętnicach.

Leczenie skojarzone z tiazydowymi lekami moczopędnymi powoduje działanie synergiczne typu addycyjnego. Jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i tiazydowego leku moczopędnego zmniejsza także ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołane przez leczenie lekiem moczopędnym.

Niewydolność serca

Erbugen zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego.

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

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

W badaniach porównawczych po pierwszym podaniu peryndoprylu w dawce 2 mg pacjentom z lekką do umiarkowanej niewydolnością serca nie stwierdzono znamiennego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z placebo.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

Badanie EUROPA było wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniem z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, trwającym 4 lata.

Dwanaście tysięcy dwieście osiemnastu (12 218) pacjentów w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy leczonej peryndoprylem w dawce 8 mg (n=6110) lub do grupy otrzymującej placebo (n=6108).

Populacja biorąca udział w badaniu miała udokumentowaną chorobę wieńcową bez objawów klinicznych niewydolności serca. Ogólnie, około 90% pacjentów miało przebyty zawał serca i (lub) rewaskularyzację. Większość pacjentów otrzymywała badany lek dodatkowo do standardowego leczenia, obejmującego leki przeciwplatekcyjne, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki.

Głównym kryterium skuteczności były łącznie: ryzyko śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca zakończone skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem w dawce 8 mg powodowało znaczące bezwzględne zmniejszenie 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 względnemu zmniejszeniu ryzyka (RRR) o 22,4% (95%CI[12,0;31,6] – p<0,001).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania peryndoprylu u dzieci i młodzieży do lat 18 nie zostało jeszcze ustalone.

W otwartym, nieporównawczym badaniu klinicznym u 62 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 2 do 15 lat z filtracją kłębuszkową > 30 ml/min/1,73 m², pacjenci otrzymywali peryndopryl w średniej dawce 0,07 mg/kg. Dawka była dostosowywana indywidualnie w zależności od profilu pacjenta i odpowiedzi ciśnienia tętniczego krwi aż do maksymalnej dawki 0,135 mg/kg/dobę.

Pięćdziesiąt dziewięć pacjentów ukończyło trzymiesięczny okres, a 36 pacjentów ukończyło przedłużony okres badania, t.j. byli obserwowani przez co najmniej 24 miesiące (średni czas trwania badania: 44 miesiące).

Ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi pozostawało stabilne od włączenia do ostatniej oceny u pacjentów leczonych wcześniej innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, a obniżyło się u wcześniej nieleczonych pacjentów.

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

Bezpieczeństwo było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa peryndoprylu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym peryndopryl wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu wynosi 1 godzinę.

Peryndopryl jest pro lekiem. 27% podanej dawki peryndoprylu znajdującej się w krwioobiegu to aktywny metabolit-peryndoprylat. Oprócz czynnego peryndoprylatu, peryndopryl tworzy pięć innych, nieaktywnych metabolitów. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągane po 3-4 godzinach.

Ponieważ spożycie pokarmu zmniejsza konwersję peryndoprylu do peryndoprylatu i w związku z tym także biodostępność, Erbugen należy stosować doustnie w pojedynczej dawce, rano przed posiłkiem.

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji nie związanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, głównie z konwertazą angiotensyny, co jest zależne od stężenia.

Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany z moczem a okres półtrwania niezwiązanej frakcji wynosi około 17 godzin, co powoduje, że stan równowagi ustala się w ciągu 4 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Wydalanie peryndoprylatu jest zmniejszone u osób w podeszłym wieku a także u pacjentów z niewydolnością serca lub niewydolnością nerek. Pożądane jest dostosowanie dawki produktu u pacjentów z niewydolnością nerek w zależności od stopnia jej nasilenia (klirensu kreatyniny).

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

U pacjentów z marskością wątroby właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu ulegają zmianie: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej ulega zmniejszeniu o połowę. Jednakże ilość aktywnego peryndoprylatu nie jest zmniejszona i tym samym nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz

punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały działania embriotoksycznego i teratogennego. Jakkolwiek wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, jako grupa leków, powodują działania niepożądane w późnym okresie rozwoju płodu. U gryzoni i królików tego typu działania niepożądane prowadziły do śmierci płodu oraz wrodzonych wad rozwojowych (zmian w nerkach), jak również do zwiększenia śmiertelności okołoporodowej i pourodzeniowej. Płodność samców i samic szczurów nie była upośledzona.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu wodorowęglan
Laktoza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Kompleks miedziowy chlorofiliny (E 141)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/OPA/PVC-Aluminium.
14, 30, 60, 90, 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20271

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 czerwca 2012
Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 maja 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2019