

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Presomyl, 2,5 mg, tabletki powlekane

Presomyl, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Presomyl, 2,5 mg: Każda tabletkę zawiera 2,5 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 1,6975 mg peryndoprylu.

Presomyl, 5 mg: Każda tabletkę zawiera 5 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 3,395 mg peryndoprylu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: zawiera lecytynę (sojową)

Presomyl, 2,5 mg: każda tabletkę zawiera 33,95 mg laktozy jednowodnej.

Presomyl, 5 mg: każda tabletkę zawiera 67,90 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Presomyl, 2,5 mg, tabletki powlekane: białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym „PA” powyżej „1” po jednej stronie oraz „M” po drugiej stronie.

Presomyl, 5 mg, tabletki powlekane: zielone, dwuwypukłe tabletki powlekane o kształcie kapsułki z nacięciem, z wytłoczonym „PA2” 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 zawałach 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

Presomyl można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innych grup (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5 oraz 5.1)

Zalecana dawka początkowa wynosi 5 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 2,5 mg a leczenie należy rozpocząć pod kontrolą lekarską. Po miesiącu leczenia dawkę można zwiększyć do 10 mg raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Presomyl 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 produktem leczniczym Presomyl (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać stosowania leku moczopędnego, leczenie produktem leczniczym Presomyl należy rozpocząć od dawki 2,5 mg. Należy monitorować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy. Późniejsze dawkowanie produktu leczniczego Presomyl 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 2,5 mg, którą po miesiącu leczenia można zwiększyć do 5 mg a następnie, w razie konieczności do 10 mg, w zależności od czynności nerek (patrz tabela 1 „Dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek”, poniżej).

Objawowa niewydolność serca

Zaleca się aby wprowadzanie produktu leczniczego Presomyl, 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 2,5 mg przyjmowanej rano. Dawkę tę można zwiększyć po dwóch tygodniach do 5 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 produktem leczniczym Presomyl. Należy ściśle monitorować ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy, zarówno przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Presomyl, jak też w trakcie leczenia (patrz punkt 4.4).

Stabilna choroba wieńcowa

Presomyl należy wprowadzać w dawce 5 mg raz na dobę przez dwa tygodnie, a następnie

zwiększyć do 10 mg na dobę, w zależności od czynności nerek i upewnieniu się, że dawka 5 mg jest dobrze tolerowana.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać 2,5 mg raz na dobę przez tydzień, następnie 5 mg raz na dobę przez następny tydzień, przed zwiększeniem dawki do 10 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.

Dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniem 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

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecana dawka
Klirens kreatyniny ≥ 60	5 mg/dobę
$30 < \text{Klirens kreatyniny} < 60$	2,5 mg/dobę
$15 < \text{Klirens kreatyniny} < 30$	2,5 mg co dwa dni
Pacjenci hemodializowani*	
Klirens kreatyniny < 15	2,5 mg w dniu dializy

*Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

Pacjenci hemodializowani powinni przyjąć dawkę produktu leczniczego po dializie.

Dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na inny inhibitor konwertazy angiotensyny, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy związany ze stosowaniem inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) w wywiadzie.
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Pacjenci z uczuleniem na orzeszki ziemne lub soję (lecytynę).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Presomyl z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 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.

Nadciśnienie 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 leczniczego 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 leczniczego, 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 produktu leczniczego Presomyl 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 Presomyl.

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, Presomyl 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.

Zaburzenie czynności nerek

W przypadku zaburzenia 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 Presomyl.

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 produkt leczniczy Presomyl 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 Presomyl.

Pacjenci hemodializowani

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

Transplantacja nerki

Nie ma doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Presomyl u pacjentów, u których w ostatnim czasie przeszczepiono nerkę.

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

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Presomyl, 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 Presomyl 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 nie związany 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 mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania) (patrz punkt 4.5).

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

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE rzadko stwierdzano reakcje rzekomo anafilaktyczne 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 rzekomo anafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

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

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, Presomyl może blokować powstawanie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwolnienia reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym. W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego irozważany jest ten mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii obejmują pacjentów z niewydolnością nerek, pogorszeniem czynności nerek, wiekiem powyżej 70 lat, cukrzycą, zdarzeniami takimi jak odwodnienie, ostra dekompensacja niewydolności serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas lub pacjentów przyjmujących inne leki związane z podwyższeniem stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoskazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem). Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek może prowadzić do znaczącego podwyższenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować poważne, czasami śmiertelne zaburzenia rytmu. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych produktów leczniczych jest konieczne to należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy (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, preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej

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

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, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub z niedoborem laktazy typu Lappa nie powinni przyjmować tego leku.

Ten produkt leczniczy zawiera soję – patrz punkt 4.3.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne

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.

Leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej

Wprawdzie u pacjentów leczonych peryndoprylem zwykle stężenie potasu w surowicy pozostaje prawidłowe, jednak u niektórych chorych może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas, mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego nie zaleca się przyjmowania peryndoprylu z wyżej wymienionymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie peryndoprylu z tymi lekami jest wskazane z powodu stwierdzonej hipokaliemii, należy stosować je ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu oraz inhibitorów ACE obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz nasilenie jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać ryzyko toksycznego działania litu oraz nasilać zwiększone ryzyko toksycznego działania litu spowodowane przyjmowaniem inhibitorów ACE. Nie zaleca się stosowania peryndoprylu z litem, jednak jeżeli takie połączenie jest konieczne, należy często kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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

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.

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 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.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki znieczulające

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

Leki sympatykomimetyczne

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, beta-adrenolityki, azotany

Peryndopryl można stosować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (stosowanym jako preparat antyagregacyjny), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami i (lub) azotanami.

Złoto

Reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (*nitritoid reaction*) (w tym zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie) były rzadko obserwowane u pacjentów stosujących preparaty złota w iniekcjach (*sodium aurothiomalate*) i jednocześnie inhibitor ACE, w tym peryndopryl.

Racekadotryl

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

Inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)

U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR może zwiększyć się 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).

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 leku Presomyl w czasie karmienia piersią, nie zaleca się leku Presomyl lecz preferuje inne metody leczenia o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza noworodków i wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Presomyl nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych, lecz u niektórych pacjentów może pojawić się indywidualna reakcja na obniżenie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza na początku leczenia lub w skojarzeniu z innym lekiem przeciwcisnieniowym.

W rezultacie zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn może być upośledzona.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania peryndoprylu obserwowano następujące działania niepożądane z przedstawioną poniżej częstością:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, trombocytopenia, leukopenia/neutropenia oraz przypadki agranulocytozy lub pancytopenii, były zgłaszane bardzo rzadko. U pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glikozo-6-fosforanowej zgłaszano bardzo rzadko przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nie znana: hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zaburzenia nastroju lub zaburzenia snu.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje.

Bardzo rzadko: splątanie.

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: szumy uszne.

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia naczyń

Często: niedociśnienie tętnicze, w tym objawowe niedociśnienie tętnicze.

Bardzo rzadko: udar, prawdopodobnie jako skutek nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grup wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4).

Nie znana: zapalenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel, duszność

Niezbyt często: skurcz oskrzeli

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Niezbyt często: suchość w jamie ustnej.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby cytolytyczne 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).

Rzadko: nasilenie łuszczycy.

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: skurcze mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: niewydolność nerek.

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: impotencja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie.

Niezbyt często: nasilone pocenie.

Badania diagnostyczne

Może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy oraz hiperkaliemia przemijająca po odstawieniu leku, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek, ciężką niewydolnością serca i nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym. W rzadkich przypadkach zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz stężenia bilirubiny w surowicy.

Badania kliniczne

W okresie randomizacji badania EUROPA odnotowywano wyłącznie poważne 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 –nagle zatrzymanie krążenia. 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się zastosowanie wlewu dożylnego roztworu chlorku sodu 9mg/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 farmakodynamiczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), kod ATC:C09AA04

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II (konwertaza angiotensyny, ACE). Konwertaza angiotensyny jest kinazą, egzoptydazą 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*.

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 leczniczego 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 leczniczego 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

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego.

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

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

W badaniach porównawczych po pierwszym podaniu peryndoprylu-argininy w dawce 2,5 mg pacjentom z lekką do umiarkowanej niewydolnością serca nie stwierdzono znamienego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z placebo [wyłącznie 2,5 mg i 5 mg].

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

Badanie EUROPA było wielośrodkowym, 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 inhibitory płytek krwi, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki.

Głównym kryterium skuteczności były łącznie: ryzyko śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca nie zakończony zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca zakończone skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem tert-butylamina w dawce 8 mg (równoważność 10 mg peryndoprylu z arginina) 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 o 2,2%, co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka (RRR) o 22,4% (95% CI [12,0;31,6] – $p < 0,001$).

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

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

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym peryndopryl wchłania się szybko, 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 krwioobieganiu jest aktywny metabolit-peryndoprylat. Oprócz czynnego peryndoprylatu, peryndopryl tworzy pięć innych, nieaktywnych metabolitów. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągnięte po 3-4 godzinach.

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji nie związanej 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.

Wydalanie peryndoprylatu jest zmniejszone u osób w podeszłym wieku a także u pacjentów z niewydolnością serca lub niewydolnością nerek. Pożądane jest dostosowanie dawki produktu leczniczego 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).

Liniowość lub nieliniowość

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Maltodekstryna
Krzemionka koloidalna hydrofobowa
Karboksymetyloskrobia sododa (typ A)
Powidon (K 30)

Otoczka: (2,5 mg) Opadry AMB White OY-B-28920 o składzie:

lecytyna (sojowa), alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany, talk, tytanu dwutlenek (E171), guma ksantan

Otoczka: (5 mg)

lecytyna (sojowa), alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany, talk, dwutlenek tytanu (E171), guma ksantan, żółcień chinolinowa lak (E104), błękit brylantowy FCF lak (E133), żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu butelki: 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE z zakrętką z PP, zawierająca środek pochłaniający wilgoć.
Wielkość opakowań: 30, 60, 90, 100 tabletek powlekanych.

Blistry PA/Aluminium/LDPE/laminat ze środkiem pochłaniającym wilgoć/HDPE w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 10, 14, 30, 60, 90, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2,5 mg – 20286

5 mg – 20287

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 czerwca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO