

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Perindanor, 8 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 6,676 mg peryndoprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 118,660 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym symbolem „D” po jednej stronie i „5” oraz „9” po każdej stronie rowka dzielącego po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Stabilna choroba wieńcowa

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka powinna być ustalona indywidualnie do potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.4.) oraz w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego u danego pacjenta.

Nadciśnienie tętnicze

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

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

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

Po miesiącu leczenia dawkę można zwiększyć do 8 mg podawanych raz na dobę.

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

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

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

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

Stabilna choroba wieńcowa

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

U pacjentów w podeszłym wieku należy zastosować dawkę 2 mg raz na dobę przez tydzień, a następnie 4 mg raz na dobę przez kolejny tydzień przed zwiększeniem dawki do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek (patrz Tabela 1 „Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek”). Dawkę należy zwiększać tylko wtedy, gdy niższa dawka była dobrze tolerowana.

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Tabela 1. Dostosowanie dawki w niewydolności nerek

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

* Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min. Pacjentom poddawany hemodializie dawkę należy podać po dializie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na inny inhibitor ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy dziedziczny lub idiopatyczny.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Perindanor z produktami zawierającymi aliskiren 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).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia peryndoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkty 4.4 i 4.5).
- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stabilna choroba wieńcowa

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

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory ACE mogą powodować zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, na przykład w wyniku stosowania leków moczopędnych, diety małosolnej, dializy, biegunki lub wymiotów, lub gdy pacjenta ma ciężkie nadciśnienie reninozależne (patrz punkt 4.5 i 4.8). Objawowe niedociśnienie obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez niej. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca, co wynika ze stosowania większych dawek pętlowych leków moczopędnych, hiponatremii lub zaburzonej czynności nerek. Pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko objawowego niedociśnienia, na początku leczenia i podczas zwiększania dawki należy ściśle monitorować (patrz punkt 4.2 i 4.8). Podobne uwagi dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyniową mózgu, u których nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

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

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku upośledzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) dawkę początkową peryndoprylu należy dobrać odpowiednio do klirensu kreatyniny u danego pacjenta (patrz punkt 4.2), a kolejne dawki – w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. U tych pacjentów rutynowo monitoruje się stężenie potasu i kreatyniny (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek. W takiej sytuacji może wystąpić zazwyczaj odwracalna, ostra niewydolność nerek.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, które były odwracalne po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z upośledzoną czynnością nerek. Współistnienie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską od małych dawek, ostrożnie je zwiększając. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia powyższych działań niepożądanych. Podczas pierwszych tygodni leczenia peryndoprylem należy odstawić te leki i monitorować czynność nerek.

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

Pacjenci poddawani hemodializie

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

Przeszczep nerki

Brak jest doświadczenia odnośnie stosowania peryndoprylu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedną 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 i (lub) obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano rzadkie przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w każdym okresie leczenia. W takim przypadku peryndopryl należy natychmiast odstawić a pacjenta obserwować do czasu

całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęki obejmujące twarz i wargi zazwyczaj ustępowały bez leczenia. Leki przeciwhistaminowe mogą być przydatne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy obejmujący krtań może prowadzić do zgonu. W przypadkach, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtań może powodować niedrożność dróg oddechowych. Należy wówczas natychmiast podjąć działania ratujące życie. Działania te mogą obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany ze stosowaniem inhibitorów ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia podczas leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano obrzęk jelit. Objawiał się on bólem brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez nich). W niektórych przypadkach obrzęku jelit nie poprzedzał obrzęk naczynioruchowy twarzy, a stężenie C-1 esterazy było prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego na jamie brzusznej. Objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów leczonych inhibitorami ACE.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki peryndoprylu. Nie rozpoczynać leczenia peryndoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (ang. LDL)

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE poddanych aferezie LDL z zastosowaniem siarczanu dekstranu występowały niekiedy reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcji tych unikano poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE przed każdą aferezą LDL.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) mogą wystąpić zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji takiej można zapobiec tymczasowo odstawiając inhibitor ACE przed rozpoczęciem leczenia odczulającego, jednak nawracały one po przypadkowym, ponownym zastosowaniu produktu leczniczego.

Niewydolność wątroby

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

Neutropenia i (lub) agranulocytoza i (lub) małopłytkowość i (lub) niedokrwistość

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

Rasa

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Tak jak inne inhibitory ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania nadciśnienia niskoreninowego u pacjentów rasy czarnej.

Kaszel

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

Zabiegi chirurgiczne i (lub) znieczulenie

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

Stężenie potasu w surowicy

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprym lub ko-trimoksazol, znany też jako trimetoprym z sulfametoksazolem, a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

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

Lit

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

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

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

hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

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

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

Substancja pomocnicza

Laktoza

Produkt leczniczy Perindanor zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Jednoczesne stosowanie leków przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Aliskiren:

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

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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.

Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ jednoczesne hamowanie neprylizyny (NEP) i ACE może zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan do 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem do 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie leków niezalecane (patrz punkt 4.4)

Aliskiren:

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

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II:

Istnieją doniesienia w literaturze, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkalemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Podwójna blokada (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężenia potasu i ciśnienia tętniczego.

Estramustyna

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

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, tamsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

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

Mimo, że stężenie potasu zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkalemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając peryndopryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak ko-trimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego względu, leczenie skojarzone peryndoprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie peryndoprylu i

litu nie jest zalecane, jednak gdy jest to konieczne, należy ściśle monitorować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie leków wymagające szczególnej ostrożności:

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące)

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

Baklofen

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

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu

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

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

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

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

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

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

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie leków wymagające pewnej ostrożności:

Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne

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

Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna)

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

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, środki znieczulające

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

Leki działające sympatykomimetycznie

Leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Złoto

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu na działanie inhibitora ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka.

U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że kontynuacja leczenia inhibitorem ACE zostanie uznana za konieczną. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, w razie konieczności, rozpocząć leczenie alternatywne. Stwierdzono, że narażenie na działanie inhibitora ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży wpływa toksycznie na płód u ludzi (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz działa toksycznie u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia, patrz także punkt 5.3). W przypadku narażenia na działanie inhibitora ACE od drugiego trymestru ciąży zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkt 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

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

Wpływ na płodność

Nie wykazano wpływu na rozrodczość i płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

b. Tabela zestawienie działań niepożądanych

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*
	Agranulocytoza lub pancytopenia	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie hematokrytu	Bardzo rzadko
	Leukopenia/neutropenia	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Trombocytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często*
	Hiperkaliemia, odwracalna po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*
	Hiponatremia	Niezbyt często*
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia nastroju	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często
	Zawroty głowy	Często

Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Parestezje	Często
	Zaburzenia głowy pochodzenia błędnikowego	Często
	Senność	Niezbyt często*
	Omdlenie	Niezbyt często*
	Uczucie dezorientacji	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum w uszach	Często
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca	Niezbyt często*
	Tachykardia	Niezbyt często*
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Zaburzenia rytmu serca	Bardzo rzadko
	Zawał serca, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie (i objawy związane z niedociśnieniem)	Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*
	Udar, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Objaw Raynauda	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
	Duszność	Często
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często
	Zaparcia	Często
	Biegunka	Często
	Zaburzenia odczuwania smaku	Często
	Niestrawność	Często
	Nudności	Często
	Wymioty	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Wysypka	Często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często
	Obrzęk twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*

	Pemfigoid	Niezbyt często*
	Nadmierne pocenie się	Niezbyt często
	Zaostrzenie łuszczycy	Rzadko*
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często
	Bóle stawów	Niezbyt często*
	Bóle mięśni	Niezbyt często*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne	Astenia	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*
	Ogólne złe samopoczucie	Niezbyt często*
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*
	Gorączka	Niezbyt często*
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	Niezbyt często*

* Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

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 randomizacyjnym badania EUROPA zbierano dane dotyczące tylko ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u nielicznych pacjentów: u 16 (0,3%) z 6122 pacjentów otrzymujących peryndopryl i u 12 (0,2%) z 6107 pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych peryndoprylem niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3 pacjentów i nagle zatrzymanie akcji serca u 1 pacjenta. W grupie otrzymującej peryndopryl więcej pacjentów zostało wycofanych z badania z powodu kaszlu, niedociśnienia czy innych objawów nietolerancji niż w grupie otrzymującej placebo, odpowiednio 6,0% (n=366) vs 2,1% (n= 129).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Al. Jerozolimskie 181C,
02-222 Warszawa,
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę ACE). Enzym konwertujący, zwany również kininazą, jest egzopeptydazą, która umożliwia przekształcenie angiotensyny I w kurczącą naczynia angiotensynę II, a także powoduje rozkład bradykininy substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów. Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego regulującego wydzielanie reniny) oraz do zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ ACE inaktywuje bradykininę, zahamowanie jego aktywności powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe, że ten mechanizm uczestniczy w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego przez inhibitory ACE oraz jest częściowo odpowiedzialny za pewne działania niepożądane (np. kaszel).

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nadciśnienie tętnicze

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

Peryndopryl zmniejsza opór obwodowy, co powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego. W wyniku tego zwiększa się przepływ obwodowy, bez wpływu na częstość pracy serca.

Następuje zwiększenie przepływu krwi przez nerki, podczas gdy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) pozostaje zazwyczaj niezmienny.

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

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

Odstawieniu leku nie towarzyszy efekt odbicia.
Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

Właściwości rozszerzające naczynia peryndoprylu potwierdzono u ludzi. Poprawia on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza stosunek grubości mięśniówki do średnicy światła w małych tętnicach.

Leczenie skojarzone z diuretykami tiazydowymi powoduje działanie synergistyczne typu addycyjnego. Inhibitor ACE w połączeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi zmniejsza także ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołanej przez diuretyki.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

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

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

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

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

U pacjentów z zawałem serca i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie, w porównaniu do placebo obserwowano bezwzględne zmniejszenie pierwszorzędnego punktu końcowego o 2,2%, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka względnego (RRR) o 22,4% (95%CI [12,0; 31,6]- p <0,001).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności peryndoprylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W otwartym, nieporównawczym badaniu klinicznym przeprowadzonym u 62 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 2 do 15 lat ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego >30 ml/min/1,73 m², pacjenci otrzymywali peryndopryl w średniej dawce 0,07 mg/kg mc. Dawki były indywidualnie dostosowywane do profilu pacjenta i odpowiedzi ciśnienia tętniczego do maksymalnej dawki 0,135 mg/kg mc./dobę. 59 pacjentów ukończyło okres 3 miesięcy badania, a 36 pacjentów ukończyło przedłużoną fazę badania, tj. było obserwowanych przez co najmniej 24 miesiące (średni okres badania: 44 miesiące).

Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi pozostawało stałe od włączenia do ostatniej oceny u pacjentów uprzednio leczonych innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi i obniżyło się u pacjentów uprzednio nieleczonych. Ponad 75% dzieci miało skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi poniżej 95 percentyla podczas swojej ostatniej oceny. Bezpieczeństwo stosowania było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa peryndoprylu.

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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym peryndopryl wchłania się szybko i osiąga stężenie maksymalne po 1 godzinie. Biodostępność wynosi 65 do 70%.

Peryndopryl jest prolekiem. Dwadzieścia siedem procent całkowitej ilości podanego peryndoprylu ulega absorpcji do krwiobiegu oraz przekształceniu do czynnego metabolitu - peryndoprylatu. Oprócz aktywnego peryndoprylatu występuje jeszcze pięć innych metabolitów, wszystkie nieaktywne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu występuje w ciągu 3 do 4 godzin.

Ponieważ spożycie posiłku hamuje przekształcanie peryndoprylu w peryndoprylat i co się z tym wiąże – jego biodostępność, peryndopryl należy przyjmować doustnie w pojedynczej dawce dobowej przed porannym posiłkiem.

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 0,2 l/kg dla niezwiązanego peryndoprylatu. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza jest nieznaczne (wiązanie peryndoprylatu z enzymem konwertazy angiotensyny jest mniejsze niż 30%), w sposób zależny od stężenia.

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Eliminacja peryndoprylatu jest wolniejsza u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z niewydolnością serca lub niewydolnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować do stopnia zaburzenia (klirensu kreatyniny).

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

Właściwości farmakokinetyczne peryndoprylatu zmieniają się u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość aktywnego peryndoprylatu nie jest zmniejszona, a tym samym modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata.

Należy zużyć ciągu 60 dni od pierwszego otwarcia aluminiowej torebki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium pakowane są w torebki foliowe zawierające środek pochłaniający wilgoć.

Każda torebka foliowa zawiera 28 lub 30 tabletek.

Wielkości opakowań: 28, 30, 56, 60, 84, 90, 112 i 120 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak szczególnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 20460

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 stycznia 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.05.2021