

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CARDIPEN, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*), co odpowiada 3,338 mg peryndoprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 74,7 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki są podłużne, koloru białego do kremowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Stabilna choroba wieńcowa

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowych u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacją wieńcową w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się przyjmować Cardipen raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

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

Nadciśnienie tętnicze

Produkt leczniczy Cardipen można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innych grup (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

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

U pacjentów z dużym pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem elektrolitów i wody, w stanie dekompensacji sercowej lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) po podaniu dawki początkowej leku może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego.

U tych pacjentów zaleca się dawkę początkową 2 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską.

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

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

O ile jest to możliwe, należy przerwać przyjmowanie leku moczopędnego na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cardipen (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać stosowania leku moczopędnego, leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Późniejsze dawkowanie produktu leczniczego Cardipen należy dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego na leczenie. Jeśli jest to konieczne, można ponownie zastosować lek moczopędny.

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

Objawowa niewydolność serca

Zaleca się, aby rozpoczynać leczenie produktem leczniczym Cardipen, który na ogół jest podawany w skojarzeniu z lekiem moczopędnym nieoszczędzającym potasu i (lub) digoksyną i (lub) beta-adrenolitykiem, pod ścisłą kontrolą lekarską, od zalecanej dawki początkowej 2 mg, przyjmowanej rano. Dawkę tę można zwiększać o 2 mg, w odstępach nie krótszych niż 2 tygodnie, do dawki 4 mg raz na dobę, o ile jest ona tolerowana. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji terapeutycznej u danego pacjenta.

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

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia objawowego niedociśnienia, tzn. u pacjentów z zaburzeniami gospodarki elektrolitowej z lub bez hiponatremii, pacjentów z hipowolemią oraz pacjentów, którzy przyjmowali różne leki moczopędne, należy wyrównać te zaburzenia, jeśli jest to możliwe przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Cardipen. Należy ściśle monitorować ciśnienie tętnicze krwi, parametry czynności nerek i stężenia potasu w surowicy, zarówno przed, jak i w trakcie leczenia (patrz punkt 4.4).

Stabilna choroba wieńcowa

Cardipen należy początkowo przyjmować w dawce 4 mg raz na dobę, przez okres dwóch tygodni, następnie dawkę należy zwiększyć do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek i pod warunkiem, że dawka 4 mg była dobrze tolerowana.

Pacjenci w wieku podeszłym powinni przyjmować lek w dawce 2 mg raz na dobę, przez tydzień, następnie w dawce 4 mg raz na dobę przez kolejny tydzień. Następnie dawkę zwiększa się do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek (patrz Tabela 1 „Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek”). Dawkę należy zwiększyć jedynie wówczas, gdy poprzednia mniejsza dawka była dobrze tolerowana.

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek powinno opierać się na wartościach klirensu kreatyniny jak przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

Klirens kreatyniny (Cl_{CR} , 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 dwa dni
Pacjenci hemodializowani *	
$Cl_{CR} < 15$	2 mg w dniu dializy

* Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min. Pacjenci hemodializowani powinni przyjąć dawkę leku po dializie.

Dostosowanie dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Cardipen u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na peryndopryl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inny inhibitor konwertazy angiotensyny;
- Obrzęk naczynioruchowy związany ze stosowaniem inhibitora konwertazy angiotensyny (inhibitora ACE) w wywiadzie;
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Cardipen z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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 (ciężkiego lub nie) w okresie pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem, należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem leczenia.

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą spowodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań, objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznacyniową, np. w następstwie leczenia lekami moczopędnymi, ograniczenia spożycia soli w diecie, dializoterapii, biegunki lub wymiotów albo u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym zależnym od reniny (patrz punkt 4.5 oraz 4.8).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z lub bez współistniejącej niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie. Jego wystąpienie jest najbardziej prawdopodobne u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, u których stosowane są duże dawki diuretyków pętlowych, występuje hiponatremia lub zaburzenia czynności nerek.

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego należy ściśle obserwować zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak i dostosowywania dawki (patrz punkty 4.2 i 4.8). Podobne zalecenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub pacjentów z zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent mózgowo-naczyniowy.

W razie wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy położyć na plecach i, jeśli jest to konieczne, należy podać 0,9% roztwór NaCl we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie nie jest

przeciwwskazaniem do podawania dalszych dawek leku. Zwykle można je podawać bez trudności po zwiększeniu ciśnienia tętniczego w następstwie zwiększenia objętości płynów.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, po podaniu produktu leczniczego Cardipen może wystąpić dalsze obniżenie ciśnienia krwi. Takie działanie leku jest spodziewane i zwykle nie jest ono przyczyną przerwania jego stosowania. W razie wystąpienia niedociśnienia objawowego może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania leku.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) 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.

Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej/ kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy, Cardipen należy podawać ze szczególną ostrożnością pacjentom ze zwężeniem zastawki dwudzielnej lub zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aorty lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenie czynności nerek

W przypadkach zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min), dawkę początkową 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 po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE może prowadzić do dalszego zaburzenia czynności nerek. W takich przypadkach obserwowano ostrą niewydolność nerek, zwykle przemijającą.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, którzy przyjmowali inhibitory ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy, zwykle przemijające po zakończeniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W razie występowania jednocześnie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarską, od małej, ostrożnie zwiększanej dawki. Ponieważ jednoczesne podawanie leków moczopędnych może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia powyższych powikłań, dlatego też należy przerwać ich podawanie oraz należy monitorować czynność nerek przez pierwsze tygodnie leczenia produktem leczniczym Cardipen.

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, szczególnie, gdy Cardipen był podawany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z wcześniejszym zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie podawania leku moczopędnego i (lub) produktu leczniczego Cardipen.

Pacjenci poddawani dializoterapii

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

Stan po przeszczepieniu nerki

Nie ma danych dotyczących stosowania leku produktu leczniczego Cardipen u pacjentów, którym w ostatnim czasie przeszczepiono nerkę.

Reakcje nadwrażliwości/ obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano rzadko przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Objawy te mogą wystąpić w dowolnym momencie stosowania leku. W takich przypadkach należy szybko przerwać stosowanie leku i rozpocząć odpowiednią obserwację pacjenta, która powinna trwać do czasu całkowitego ustąpienia objawów. W sytuacjach, gdy obrzęk obejmował jedynie twarz i wargi, zaburzenia ustępowały na ogół bez leczenia, chociaż podawanie leków przeciwhistaminowych było przydatne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może zakończyć się zgonem.

W przypadkach, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani, co mogłoby spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie takie jak w stanach nagłych. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarską do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny jest większa u pacjentów rasy czarnej w porównaniu do pacjentów innych ras.

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

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko obserwowano obrzęk naczynioruchowy jelit. U takich pacjentów występował ból brzucha z (lub bez) nudnościami lub wymiotami, w niektórych przypadkach nie wystąpił wcześniej obrzęk naczynioruchowy twarzy, a aktywność esterazy C-1 była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznano stosując takie procedury, jak tomografia komputerowa jamy brzusznej, badanie ultrasonograficzne lub w czasie zabiegu chirurgicznego, a objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których występuje ból w jamie brzusznej.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

Rzadko, u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne, zagrażające życiu. Reakcji tych unika się, przerywając okresowo przyjmowanie inhibitora ACE przed kolejnymi zabiegami aferezy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas odczulania (np. jadom owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów reakcji takich uniknięto poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, ale występowały ponownie po nieumyślnym wznowieniu leczenia.

Niewydolność wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpoczynającym się od żółtaczki cholestatycznej, postępującym do piorunującej martwicy wątroby i czasami do zgonu. Etiopatogeneza

tego zespołu nie jest znana. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których wystąpiła żółtaczką lub zwiększyła się aktywność enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/ agranulocytoza/ małopłytkowość/ niedokrwistość

Neutropenia/agranulocytoza, małopłytkowość i niedokrwistość były obserwowane u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników wystąpienia powikłań, neutropenia występowała rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozami, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopuryolem lub prokainamidem lub u pacjentów, u których powyższe sytuacje współistnieją, szczególnie, 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, zaleca się okresowe oznaczanie liczby krwinek białych. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia.

Rasa

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

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia u pacjentów rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu małej aktywności reninowej osocza występującej w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE może wystąpić suchy, uporczywy kaszel, który ustępuje bez leczenia po odstawieniu leku. W przypadku diagnostyki różnicowej kaszlu należy wziąć pod uwagę kaszel wywołany stosowaniem inhibitora ACE.

Zabiegi chirurgiczne/ znieczulenie

U pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym lub znieczuleniu z zastosowaniem środków, powodujących niedociśnienie, Cardipen może blokować powstawanie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnie uwolnionej reniny. Podawanie leku należy przerwać na jeden dzień przed zabiegiem. W razie wystąpienia niedociśnienia 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 to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek powyżej 70 lat, cukrzyca, współistniejące zaburzenia, szczególnie odwodnienie, ostra dekompenacja serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasami zakończone zgonem, zaburzenia rytmu serca. Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych preparatów jest konieczne, należy zachować ostrożność oraz często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Lit

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

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

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

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że dalsze leczenie inhibitorami ACE uważa się za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE oraz zastosować leczenie alternatywne, jeżeli jest to konieczne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Laktoza

Ze względu na zawartość laktozy nie należy stosować produktu leczniczego Cardipen u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie

Aliskiren

U pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek występuje duże ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek i zwiększonej chorobowości/śmiertelności z przyczyn sercowo – naczyniowych.

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Aliskiren

U pacjentów bez cukrzycy i zaburzeń czynności nerek również występuje ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek i zwiększonej chorobowości/śmiertelności z przyczyn sercowo – naczyniowych.

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 pojedynczego leku działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Estramustyna

Zwiększone ryzyko działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

Produkty lecznicze powodujące hiperkaliemię

Wprawdzie u pacjentów leczonych peryndoprylem zwykle stężenie potasu w surowicy pozostaje prawidłowe, jednak u niektórych osób może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), suplementy potasu, substytuty soli kuchennej zawierające potas, aliskiren, AIIRA, NLPZ, heparyny, leki immunosupresyjne (cyklosporyna, takrolimus), trimetoprim mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego nie zaleca się przyjmowania peryndoprylu w skojarzeniu z wyżej wymienionymi preparatami (patrz punkt 4.4). Gdy 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 inhibitorów ACE obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Nie zaleca się stosowania peryndoprylu z litem, jednak jeżeli stosowanie tych leków w skojarzeniu jest konieczne, należy często oznaczać stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności

Leki przeciwcukrzycowe (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące)

Badania epidemiologiczne wykazały, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych może spowodować nasilone działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Wystąpienie takich objawów jest bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Baklofen

Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy kontrolować ciśnienie krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Leki moczopędne nie oszczędzające potasu

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, a zwłaszcza u osób z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego na początku leczenia inhibitorem ACE. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia można zmniejszyć przez przerwanie stosowania leku moczopędnego, zwiększenie objętości płynów lub spożycia soli przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem małych, stopniowo zwiększanych dawek peryndoprylu.

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

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i NLPZ (np. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 i niewybiórczych NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego inhibitorów ACE. Jednoczesne stosowanie NLPZ z inhibitorami ACE może powodować pogorszenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, zwiększenie stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej stwierdzonymi zaburzeniami czynności nerek. Takie skojarzenie należy stosować ostrożnie, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w jego trakcie.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia krwionośne

Jednoczesne stosowanie tych leków może powodować nasilenie hipotensyjnego działania peryndoprylu. Jednoczesne przyjmowanie glicerolu triazotanu i innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia krwionośne może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego.

Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna)

Zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego z powodu hamowania aktywności dipeptydylopeptydazy IV (DPP-4) przez gliptyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitor ACE.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpsychotyczne/ leki znieczulające ogólnie

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

Leki sympatykomimetyczne

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Sole złota

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, po podaniu we wstrzyknięciu preparatów złota (np. aurotiojabłczanu sodu) rzadko zgłaszano występowanie reakcji przypominających objawy, jak po podaniu azotanów (nagłe 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 punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że dalsze leczenie inhibitorami ACE jest niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE, a w razie potrzeby zastosować leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na działanie inhibitorów ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czynności nerek oraz czaszki. Noworodki, których matki stosowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Cardipen w okresie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania. Zaleca się zastosowanie alternatywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W niektórych przypadkach zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn może być zaburzona ze względu na możliwość wystąpienia zawrotów głowy lub znużenia.

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 pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezja, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia widzenia, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcie, biegunka, zaburzenia smaku, niestrawność, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i osłabienie.

b. Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w tabeli

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu na rynek peryndoprylu obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane według następującej częstości występowania: 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*
	Agranulocytoza lub pancytopenia	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	Bardzo rzadko
	Leukopenia/ neutropenia	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często*
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*
	Hiponatremia	Niezbyt często*
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia nastroju	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
	Ból głowy	Często
	Parestezja	Często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często
	Senność	Niezbyt często*
	Omdlenie	Niezbyt często*
	Splątanie	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Często
Zaburzenia serca	Kołatanie 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 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 obniżenia ciśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
	Duszność	Często
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często
	Zaparcie	Często
	Biegunka	Często
	Zaburzenie smaku	Często
	Niestrawność	Często
	Nudności	Często
	Wymioty	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często

	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko
Zapalenie wątroby i dróg żółciowych	Cytolityczne lub cholestazyjne 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 naczynioruchowy 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
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często
	Ból stawów	Niezbyt często*
	Ból 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 i stany w miejscu podania	Astenia	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*
	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 zgłaszanych w spontanicznych raportach.

Badania kliniczne

W okresie randomizacji badania EUROPA, zbierano dane dotyczące tylko ciężkich działań niepożądanych. U niewielu pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane: u 16 (0,3%) z 6122 pacjentów otrzymujących peryndopryl i u 12 (0,2%) z 6107 otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych peryndoprylem, niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3 pacjentów i nagłe zatrzymanie akcji serca u 1 pacjenta. W grupie otrzymującej peryndopryl, więcej pacjentów zostało wyłączonych 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 181 C
02 222 Warszawa,
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Objawy przedawkowania inhibitorów ACE to: niedociśnienie, wstrząs, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, częstoskurcz, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, lęk i kaszel.

W przypadku przedawkowania zaleca się podanie 0,9% roztworu NaCl we wlewie dożylnym. W razie wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwstrząsowej. Można rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin, jeśli te leki są dostępne. Peryndopryl można usunąć z krążenia ogólnego przez hemodializę (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Pacjenci poddawani dializoterapii”). W razie wystąpienia bradykardii odpornej na leczenie, zalecane jest zastosowanie elektrostymulacji serca. Należy monitorować parametry podstawowych czynności życiowych, stężenie elektrolitów oraz kreatyniny w surowicy krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny; preparaty proste.

Kod ATC: C09A A04

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu, który przekształca angiotensynę I do angiotensyny II (enzym konwertujący angiotensynę, ACE).

Enzym konwertujący jest kinazą, egzopeptydazą przekształcającą angiotensynę I w angiotensynę II będącą czynnikiem działającym kurcząco na naczynia oraz powodującym rozkład bradykininy – substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów.

Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie zwrotnego wydzielania reniny) oraz zmniejszenia wydzielania aldosteronu.

Inaktywacja enzymu rozkładającego bradykininę przez inhibitory ACE, powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe jest, iż ten mechanizm odpowiada za obniżanie ciśnienia tętniczego krwi oraz jest częściowo odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane (np. kaszel).

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

Nadciśnienie tętnicze

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nasilenia nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Powoduje zmniejszenie 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 akcji serca.

Przepływ krwi przez nerki na ogół zwiększa się, natomiast wskaźnik przesączania kłębuszkowego zazwyczaj pozostaje niezmienny.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest maksymalne w okresie od 4 do 6 godzin po przyjęciu

pojedynczej dawki i utrzymuje się, przez co najmniej 24 godziny. Wielkość redukcji ciśnienia tętniczego w okresie najsłabszego działania leku do wielkości obniżenia ciśnienia tętniczego w okresie najsilniejszego działania leku wynosi od 87 % do 100 %.

Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi występuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, prawidłowe ciśnienie krwi występuje w ciągu miesiąca, a następnie utrzymuje się, bez występowania zjawiska tachyfilaksji.

Odstawieniu leku nie towarzyszy efekt „z odbicia”.

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

Potwierdzono, że u ludzi peryndopryl ma działanie rozszerzające naczynia. Poprawia on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza wskaźnik grubości błony środkowej do światła w małych tętnicach.

Leczenie skojarzone z lekami moczopędnymi z grupy tiazydów powoduje działanie synergiczne typu addycyjnego. Jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i tiazidu zmniejsza ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołanej przez leczenie środkiem moczopędnym.

Niewydolność serca

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez obniżenie obciążenia wstępnego i następczego.

Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały następujące działanie peryndoprylu:

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

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

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane *placebo* z zastosowaniem podwójnie ślepej próby badanie kliniczne EUROPA obejmowało 4-letni okres obserwacji. Dwanaście tysięcy dwieście osiemnaście pacjentów (12 218), w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej peryndopryl w dawce 8 mg (n = 6110) lub placebo (n = 6108). Pacjenci włączeni do badania mieli udokumentowaną chorobę wieńcową bez objawów klinicznych niewydolności serca. Ogółem, 90% pacjentów przeżyło zawał mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzację wieńcową. Większość pacjentów otrzymywała lek badany dodatkowo do tradycyjnego leczenia włączając leki przeciwplatekcyjne, leki obniżające stężenia lipidów oraz beta-adrenolityki.

Głównym kryterium skuteczności był złożony punkt końcowy, obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia serca bez zgonu i (lub) zatrzymanie akcji serca ze skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem w dawce 8 mg raz na dobę wykazało znamienne zmniejszenie ryzyka bezwzględnego wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego o 1,9% (zmniejszenie ryzyka względnego o 20% {95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001}).

U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie obserwowano bezwzględne zmniejszenie ryzyka wynoszące 2,2% co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – p<0,001) w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego w porównaniu z placebo.

Badania kliniczne:

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. Ongoing Telmisartan Alone and In combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA

NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano 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 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

Po podaniu doustnym, wchłanianie peryndoprylu jest szybkie, osiągając maksymalne stężenie w ciągu 1 godziny. Dostępność biologiczna wynosi od 65 % do 70 %.

Około 20 % całej wchłoniętej ilości peryndoprylu jest przekształcane do czynnego metabolitu peryndoprylatu. Oprócz aktywnego peryndoprylatu, który jest czynny farmakodynamicznie, peryndopryl jest metabolizowany do pięciu innych metabolitów, które nie są aktywne. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu występuje w ciągu 3 do 4 godzin.

Spożycie pokarmów zmniejsza konwersję do peryndoprylatu, a zatem również dostępność biologiczną leku. Z tego powodu Cardipen należy stosować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Substancja ta w małym stopniu wiąże się z białkami osocza krwi (stopień wiązania peryndoprylatu z konwertazą angiotensyny jest mniejszy od 30 %), a stopień wiązania z białkami zależy od stężenia substancji w osoczu.

Peryndoprylat jest wydalany z moczem, a okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 3 do 5 godzin. Dysocjacja peryndoprylatu związanego z konwertazą angiotensyny prowadzi do tego, że „efektywny” okres półtrwania wynosi 25 godzin, co powoduje, iż stan równowagi następuje w ciągu 4 dni.

Po wielokrotnym podaniu, nie obserwuje się akumulacji peryndoprylu.

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

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

U pacjentów z marskością wątroby występuje zmiana właściwości farmakokinetycznych peryndoprylu: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Niemniej jednak, powstająca ilość peryndoprylatu nie jest zmniejszona i nie jest wymagana modyfikacja dawki leku (patrz także punkty 4.2 oraz 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych przy podawaniu przewlekłym, doustnie (na szczurach i na małpach), narządem docelowym były nerki. Występowało ich odwracalne uszkodzenie.

W badaniach *in vitro* lub *in vivo* nie obserwowano działania mutagennego.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (na szczurach, myszach, królikach i małpach) nie wykazały działania embriotoksycznego lub teratogennego. Niemniej jednak wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, jako grupa leków, powodują działania niepożądane poprzez opóźnienie okresu rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wrodzonych wad rozwojowych, u gryzoni i królików obserwowano zmiany w nerkach oraz zwiększenie okołoporodowej i pourodzeniowej śmiertelności.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C, chronić przed wilgocią. Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie: blister z folii Aluminium/Aluminium zawierający 15 tabletek.
Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko zawierające 30 tabletek - 2 blistry po 15 tabletek.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowizna 14 A
05-170 Zakroczym

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11528

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.11.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO