

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Perindopril Aurobindo, 2 mg, tabletki

Perindopril Aurobindo, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletką zawiera 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 1,669 mg peryndoprylu.
Jedna tabletką zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 3,338 mg peryndoprylu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletką zawiera 29,665 mg laktozy.

Jedna tabletką zawiera 59,330 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Perindopril Aurobindo, 2 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym symbolem „D” po jednej stronie i „57” po drugiej stronie.

Perindopril Aurobindo, 4 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, owalne tabletki z wytłoczonym symbolem „D” po jednej stronie i „5” oraz „8” po każdej stronie rowka dzielącego po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Stabilna choroba wieńcowa

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

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 rozpoczynać 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).

Objawowa niewydolność serca

Zaleca się, aby rozpoczęcie leczenia peryndoprylem, który na ogół jest podawany w skojarzeniu z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu i (lub) preparatami naporstnicy i (lub) beta-adrenolitykami odbywało się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg, powinna być przyjmowana rano. Dawkę tę można zwiększać o 2 mg po 2 tygodniach do dawki 4 mg przyjmowanej raz na dobę, o ile jest ona tolerowana. Dawkę należy dostosować do odpowiedzi klinicznej u danego pacjenta.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, a także innych pacjentów należących do grup dużego ryzyka (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek oraz skłonnością do zaburzeń elektrolitowych, pacjenci leczeni jednocześnie lekami moczopędnymi i (lub) preparatami rozszerzającymi naczynia), leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, (np. pacjentów z zaburzoną gospodarką elektrolitową z hiponatremią lub bez niej, pacjentów odwodnionych lub pacjentów intensywnie leczonych lekami moczopędnymi), przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem należy wyrównać wymienione zaburzenia. Ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy należy ściśle kontrolować zarówno na początku, jak i w trakcie leczenia peryndoprylem (patrz punkt 4.4).

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.

Dostosowanie dawki u pacjentów 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 poddawanym hemodializie dawkę należy podać po dializie.

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat)

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci i młodzieży, dlatego nie zaleca się stosowania go u chorych poniżej 18 roku życia.

Sposób podawania

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.
- 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 Perindopril Aurobindo z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Ostrzeżenia specjalne 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 u pacjent 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

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania peryndoprylu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Reakcje nadwrażliwości 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 krtani może prowadzić do zgonu. W przypadkach, gdy obrzęk obejmuje język, głośnie lub krtani 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.

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 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 objętości wewnątrznaczyniowej.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów w trakcie stosowania inhibitorów ACE, w tym peryndoprylu, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogarszająca się czynność nerek, wiek (>70 lat), cukrzyca, stany współistniejące, a szczególnie odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), leków uzupełniających potas, zamienniki soli kuchennej zawierające potas lub też innych leków, które powodują zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyny). Przyjmowanie tych leków, szczególnie przez pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych produktów uznaje się za uzasadnione, należy zachować ostrożność i regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy.

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).

Leki moczopędne oszczędzające potas, leki uzupełniające potas lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leków moczopędnych oszczędzających potas, leków uzupełniających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić Perindopril Aurobindo 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).

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.

Laktoza

Perindopril Aurobindo zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, szczególnie z niedoborem płynów i (lub) elektrolitów, mogą być narażeni na nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia można zmniejszyć poprzez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem leczenia oraz przez zastosowanie niskich, stopniowo zwiększanych dawek peryndoprylu.

Leki moczopędne oszczędzające potas, leki uzupełniające potas lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas

Stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostaje prawidłowe, jednak u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), leki uzupełniające potas i zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Dlatego też, nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z wyżej wymienionymi produktami (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie tych produktów jest wskazane z powodu występującej hipokaliemii, należy je stosować ostrożnie 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 leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zwiększać ryzyko toksyczności litu i zwiększać istniejące już ryzyko toksyczności litu spowodowane stosowaniem inhibitora ACE. Jednoczesne stosowanie peryndoprylu i litu nie jest zalecane, jednak gdy jest to konieczne, należy ściśle monitorować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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.

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.

Leki przeciwcukrzycowe

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.

Kwas acetylosalicylowy, leki przeciwzakrzepowe, leki beta-adrenolityczne, azotany

Peryndopryl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (gdy jest on stosowany jako preparat przeciwagregacyjny), lekami przeciwzakrzepowymi, beta-adrenolitycznymi i (lub) azotanami.

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 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).

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).

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.

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

Podczas leczenia peryndoprylem obserwowano następujące działania niepożądane, uporządkowane 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu, małopłytkowość, leukopenia i (lub) neutropenia oraz, bardzo rzadko, przypadki agranulocytozy lub pancytopenii. U pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH (dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej) bardzo rzadko obserwowano przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Nieznane : hipoglikemia (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często : zaburzenia nastroju lub snu.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często : ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, parestezje.
Bardzo rzadko : splątanie

Zaburzenia oka:

Często : zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Często : szumy uszne.

Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko : arytmia, dławica piersiowa i zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórne do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego u pacjentów wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyń:

Często : niedociśnienie tętnicze i zaburzenia z tym związane.
Bardzo rzadko : udar mózgu, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego u pacjentów wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4).
Nieznane : zapalenie naczyń.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często : kaszel, duszność.
Niezbyt często : skurcz oskrzeli.
Bardzo rzadko : eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie błony śluzowej nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często : nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcia.
Niezbyt często : suchość w jamie ustnej.
Bardzo rzadko : zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często : wysypka, świąd.
Niezbyt często : obrzęk twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4).
Bardzo rzadko : rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Niezbyt często : kurcze mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

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

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często : impotencja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często : astenia (uczucie wyczerpania).
Niezbyt często : nadmierna potliwość.

Badania diagnostyczne:

Może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia ustępująca po odstawieniu leku, szczególnie w przypadku współistniejącej niewydolności nerek, ciężkiej niewydolności serca oraz w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym. Rzadko obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy.

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 nagłe 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 Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

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.

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.

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.

Niewydolność serca

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i obciążenia następczego.

Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały:

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

W badaniach porównawczych po pierwszym podaniu 2 mg peryndoprylu pacjentom z lekką do umiarkowanej niewydolnością serca nie obserwowano objawów znaczącego zmniejszenia ciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

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).

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

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

Perindopryl jest prolekiem. Dwadzieścia siedem procent całkowitej ilości podanego peryndoprylu ulega absorpcji do krwiobiegu oraz przekształceniu do czynnego metabolitu - peryndoprylatu. Oprócz aktywnego peryndoprylatu występuje jeszcze 5 innych metabolitów, wszystkie nieaktywne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu występuje w ciągu 3 do 4 godzin.

Ponieważ spożycie posiłku hamuje przekształcanie perindoprylu w perindoprylat i co się z tym wiąże, jego biodostępność, perindopryl należy przyjmować doustnie w pojedynczej dawce dobowej przed porannym posiłkiem.

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

Objętość dystrybucji wynosi około 0,2 l/kg dla niezwiązanego peryndoprylatu. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%. Peryndoprylat wiąże się głównie z konwertazą angiotensyny, w sposób zależny od stężenia.

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.

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 peryndoprylu 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 teratogenego.

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 okołoporodowej.

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 w ciągu 60 dni od pierwszego otwarcia aluminiowej torebki

6.4 Specjalne ostrzeżenia i 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

PVC/PVDC/Aluminium blistry 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 (NUMERY) POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**