

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COVEREX, 4 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*), równoważne 3,338 mg peryndoprylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze:

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca:

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Stabilna choroba wieńcowa:

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się przyjmować produkt COVEREX raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

Dawkę należy dobrać indywidualnie do profilu danego pacjenta (patrz punkt 4.4) oraz odpowiedzi ciśnienia tętniczego krwi.

Nadciśnienie tętnicze:

Produkt COVEREX można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innych grup.

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 dekomensacji kardiologicznej lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) po podaniu dawki początkowej leku może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. 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 COVEREX może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Dotyczy to częściej pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują leki moczopędne. Zaleca się zachowanie ostrożności, ponieważ u tych pacjentów mogą występować niedobory elektrolitów oraz płynów.

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać stosowania leku moczopędnego, leczenie produktem COVEREX należy rozpocząć do dawki 2 mg. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Późniejsze dawkowanie produktu COVEREX należy dostosować do odpowiedzi ciśnienia tętniczego. 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 wprowadzanie produktu COVEREX, 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 odpowiedzi klinicznej u danego pacjenta.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca oraz u innych pacjentów, zaliczanych do grupy dużego 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 dużego 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 COVEREX. Należy ściśle monitorować ciśnienie tętnicze krwi, parametry czynności nerek i stężenia potasu w surowicy, zarówno przed, jak i w trakcie leczenia produktem COVEREX (patrz punkt 4.4).

#### Stabilna choroba wieńcowa:

Produkt COVEREX 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 zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

#### Stosowanie leku u dzieci:

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na peryndopryl, którąkolwiek substancję pomocniczą albo na inny inhibitor konwertazy angiotensyny.
- Obrzęk naczynioruchowy związany ze stosowaniem inhibitora ACE w wywiadzie.
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Stabilna choroba wieńcowa:

W razie wystąpienia epizodu niestabilnej choroby wieńcowej (poważnego lub nie) w okresie pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem, należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem leczenia.

#### Hipotonia:

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą spowodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań, objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, np. w następstwie leczenia lekami moczopędnymi, ograniczenia spożycia soli w diecie, dializy, biegunki lub wymiotów, albo u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym renino-zależnym (patrz punkty 4.5 oraz 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z lub bez towarzyszącej 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, u pacjentów z hiponatremią lub z zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego należy ściśle kontrolować początkowy okres stosowania leku oraz okresy zwiększenia dawki leku (patrz punkty 4.2 oraz 4.8). Podobne zastrzeżenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub pacjentów z zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może spowodować zawał mięśnia serca lub incydent mózgowo-naczyniowy.

W razie wystąpienia hipotonii należy pacjenta położyć. Jeśli jest to konieczne należy podać roztwór soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. Przejściowa hipotonia nie jest przeciwwskazaniem do podawania dalszych dawek leku. Zwykle można je podawać bez trudności po zwiększeniu ciśnienia tętniczego krwi w następstwie zwiększenia objętości płynów.

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

#### Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa:

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy, lek COVEREX należy podawać ze szczególną ostrożnością pacjentom ze zwężeniem zastawki mitralnej i zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aortalnej 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, hipotonia po podaniu dawki początkowej ACE inhibitorów może prowadzić do dalszego zaburzenia czynności nerek. W takich przypadkach obserwowano ostrą niewydolność nerek, zwykle odwracalną.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki, którzy przyjmowali inhibitory ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy, zwykle odwracalne po zakończeniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W razie występowania jednocześnie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkiej hipotonii i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarską, z zastosowaniem małych dawek leku i ostrożnym ich zwiększaniem.

Jednoczesne podawanie leków moczopędnych w opisanych powyżej przypadkach może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia powyższych powikłań, dlatego też należy przerwać leczenie lekami moczopędnymi oraz należy monitorować parametry czynności nerek przez pierwsze tygodnie leczenia produktem COVEREX.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie stwierdzono wcześniej występowania żadnej choroby naczyniowej nerek, dochodziło do zwiększenia stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy, szczególnie, gdy produkt COVEREX 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 COVEREX.

#### Pacjenci hemodializowani:

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.

#### Transplantacja nerki:

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

#### Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy:

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem COVEREX, obserwowano rzadkie 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 produktu COVEREX 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 związany z obrzękiem krtani może być śmiertelny. W przypadkach, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani, co mogłoby spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. 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 w przypadku 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 w razie stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3).

#### 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 konwertazy 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 pojawiały się ponownie po nieumyślnym wznowieniu leczenia.

#### Niewydolność wątroby:

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpoczynającym się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącej do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) śmierci. Etiopatogeneza tego zespołu nie jest znana. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których rozwinęła się żółtaczka 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, trombocytopenia 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 kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem 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 infekcje, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresowe badania liczby białych krwinek. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji.

#### 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 produktu. W przypadku diagnostyki różnicowej należy wziąć pod uwagę etiologię jatrogenną.

#### Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie:

U pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym lub znieczuleniu z zastosowaniem środków, powodujących hipotonię, COVEREX może blokować powstawanie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnie uwolnionej reniny. Podawanie leku należy przerwać na jeden dzień przed operacją. W razie wystąpienia hipotonii i rozważany jest ten mechanizm, można ją skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

#### Hiperkaliemia:

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Do pacjentów szczególnie narażonych na wystąpienie hiperkaliemii, należą pacjenci z niewydolnością nerek, niewyrównaną cukrzycą, przyjmujący leki

moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu albo zamienniki soli kuchennej zawierające potas, a także pacjenci, przyjmujący inne leki, których stosowanie jest związane ze zwiększeniem stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Jeżeli uzna się, że równoczesne przyjmowanie jednego z wyżej wymienionych produktów łącznie z peryndoprylem jest właściwe, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi.

#### 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 podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

COVEREX zawiera laktozę. Produkt ten 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:

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 hipotonii można zmniejszyć przez przerwanie przyjmowania leku moczopędnego, zwiększenie objętości płynów lub spożycie soli przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem małych, stopniowo zwiększanych dawek peryndoprylu.

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

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

#### Lit:

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężeń litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych z grupy tiazydów może zwiększać ryzyko toksycznego działania litu oraz nasilać już zwiększone ryzyko działania toksycznego litu przy przyjmowaniu inhibitorów ACE. Nie zaleca się stosowania

peryndoprylu z litem, jednak jeżeli stosowanie tych leków w skojarzeniu jest konieczne, należy często oznaczać stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy w dawce  $\geq 3$  g na dobę:  
Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zmniejszać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE. Dodatkowo niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowane jednocześnie z inhibitorami ACE wykazują działanie addycyjne prowadzące do zwiększenia stężenia potasu w surowicy, co może powodować pogorszenie czynności nerek. Działanie to jest zazwyczaj odwracalne. Rzadko może wystąpić ostra niewydolność nerek, szczególnie u pacjentów, u których występuje ryzyko rozwoju niewydolności nerek, to jest pacjentów w podeszłym wieku lub odwodnionych.

Leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia:

Jednoczesne stosowanie tych leków może powodować nasilenie przeciwnadciśnieniowego działania peryndoprylu. Jednoczesne przyjmowanie nitrogliceryny i innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Leki przeciwcukrzycowe:

Badania epidemiologiczne wykazały, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustne leki przeciwcukrzycowe) może spowodować nasilone obniżenie stężenie glukozy we krwi, z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Występowanie tego zjawiska jest bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, beta-adrenolityki, azotany:

Peryndopryl można stosować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (stosowanym jako lek przeciwplatekacyjny), lekami trombolitycznymi, beta-adrenomimetykami i (lub) azotanami.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpsychotyczne/ środki znieczulające ogólnie:

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

Leki sympatykomimetyczne:

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

## 4.6 Ciąża i laktacja

### 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 odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć 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 tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3.)

Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Karmienie piersią:*

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu COVEREX, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Następujące działania niepożądane obserwowano w przypadku stosowania peryndoprylu z przedstawioną poniżej częstością:  
Bardzo często (>1/10); często (>1/100, <1/10); niezbyt często (>1/1000, <1/100); rzadko (>1/10000, <1/1000); bardzo rzadko (<1/10000), w tym pojedyncze przypadki.

##### Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: zaburzenia nastroju lub zaburzenia snu.

##### Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje.  
Bardzo rzadko: uczucie splątania.

##### Zaburzenia oka:

Często: zaburzenia widzenia.

##### Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: szumy uszne.

##### Zaburzenia serca i naczyń:

Często: niedociśnienie tętnicze, w tym objawowe niedociśnienie tętnicze.  
Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego i udar, prawdopodobnie wtórnie do nasilenia niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka (patrz punkt 4.4).

##### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

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

##### Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcia.  
Niezbyt często: suchość w ustach.  
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, ust, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: skurcze mięśni.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: niewydolność nerek.

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek.

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: impotencja.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: astenia.

Niezbyt często: nadmierne pocenie.

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie hematokrytu, trombocytopenia, leukopenia/neutropenia oraz przypadki agranulocytozy lub pancytopenii, były zgłaszane bardzo rzadko.

U pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej zgłaszano bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.4).

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:

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

#### Wyniki prób klinicznych:

W okresie randomizacyjnym badania EUROPA odnotowywano jedynie poważne zdarzenia niepożądane. Występowały one u małej liczby pacjentów: u 16 (0,3%) na 6122 pacjentów przyjmujących peryndopryl oraz u 12 (0,2%) na 6107 pacjentów w grupie placebo. Wśród pacjentów przyjmujących peryndopryl, u 6 pacjentów obserwowano hipotonię, u 3 pacjentów obrzęk naczynioruchowy, nagłe zatrzymanie krążenia u 1 pacjenta. Większa liczba pacjentów wycofała się z badania z powodu kaszlu, hipotonii lub innego rodzaju reakcji nietolerancji w grupie przyjmujących peryndopryl, niż w grupie placebo, odpowiednio: 6,0% (n=366) względem 2,1% (n=129).

## **4.9 Przedawkowanie**

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować hipotonię, wstrząs, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, częstoskurcz, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, lęk i kaszel.

Zalecane leczenie przedawkowania stanowi wlew dożylny roztworu soli fizjologicznej. W razie wystąpienia hipotonii, pacjent powinien być umieszczony w pozycji jak we wstrząsie. Jeżeli odpowiednie leki są dostępne, należy rozważyć podanie angiotensyny II i (lub) katecholaminy we wlewie dożylnym. Peryndopryl można usunąć z krążenia ogólnego przez hemodializę (patrz punkt 4.4). W razie wystąpienia bradykardii odpornej na leczenie, zalecane jest zastosowanie elektrostymulacji serca. Należy stale monitorować parametry podstawowych czynności życiowych, stężenia elektrolitów w surowicy krwi oraz stężenia kreatyniny.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: C09A A04

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I w angiotensynę 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 około 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 tiazydu zmniejsza ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołanej przez leczenie środkiem moczopędnym.

#### Niewydolność serca:

Lek COVEREX zmniejsza pracę serca poprzez obniżenie obciążenia wstępnego i następczego.

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

- 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 leku COVEREX 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 (12218), w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych 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 przeciwpłytkowe, 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 bezwzględne 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.

## **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%.

Okolo 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 lek COVEREX 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 kumulacji 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 przed- 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  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna, hydrofobowa  
Celuloza mikrokrystaliczna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość pojemnika**

Blistry z folii PCV/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierające 30 tabletek (1 blister po 30 tabletek).

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania leku**

Bez szczególnych wymagań.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EGIS Pharmaceuticals Plc.  
Kereszturi ut 30-38  
H-1106 Budapeszt  
Węgry

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 8367

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

20.10.2000 r., 28.04.2005 r., 04.04.2006 r.

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

2010 -02- 2 4

**MINISTERSTWO ZDROWIA**  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15