

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lextril, 8 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 6,676 mg peryndoprylu (*tert-Butylamini perindoprilum*).

Substancja pomocnicza: 125,56 mg laktozy jednowodnej w każdej tabletki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Biała, okrągła, dwuwypukła tabletki z wytłoczeniem „PP” po jednej stronie i „8” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze:

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Stabilna choroba wieńcowa:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się stosowanie peryndoprylu jeden raz na dobę, rano przed jedzeniem.

Dawkę należy ustalić indywidualnie w zależności od profilu pacjenta (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”) i reakcji ciśnienia tętniczego u danego pacjenta.

Nadciśnienie tętnicze:

Peryndopryl może być stosowany w monoterapii, a także w leczeniu skojarzonym z preparatami z innych grup leków przeciwnadciśnieniowych.

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

U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności, z nadciśnieniem pochodzenia nerkowo-naczyniowego, z niedoborem soli i (lub) płynów, dekomensacją układu sercowo-naczyniowego lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po podaniu dawki początkowej. W przypadku takich pacjentów zalecaną dawką początkową jest 2 mg, a leczenie należy rozpocząć pod kontrolą lekarza. Dawkę dobową można zwiększyć do 8 mg, podawanych raz na dobę, po miesiącu leczenia.

Podczas rozpoczynania leczenia peryndoprylem, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze; częściej dotyczy to pacjentów jednocześnie leczonych lekami moczopędnymi.

Zaleca się zachowanie ostrożności, gdyż u tych pacjentów może wystąpić niedobór soli i (lub) płynów. Jeżeli jest to możliwe, należy przerwać stosowanie leków moczopędnych na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać stosowania leków moczopędnych, leczenie peryndoprylem należy rozpoczynać od dawki 2 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Następnie dawkowanie peryndoprylu należy dostosować do reakcji ciśnienia tętniczego. Jeżeli jest to konieczne, leczenie lekami moczopędnymi można ponownie rozpocząć.

U pacjentów w wieku podeszłym, leczenie należy rozpoczynać od dawki 2 mg, która może być stopniowo zwiększana do 4 mg po pierwszym miesiącu leczenia, a następnie jeżeli to konieczne do 8 mg, w zależności od czynności nerek (patrz tabela poniżej).

Stabilna choroba wieńcowa:

Leczenie peryndoprylem należy rozpoczynać od dawki 4 mg jeden raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie zwiększyć dawkę do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek i pod warunkiem, że dawka 4 mg jest dobrze tolerowana.

Pacjenci w wieku podeszłym powinni otrzymywać 2 mg raz na dobę pierwszym tygodniu, a następnie 4 mg raz na dobę w kolejnym tygodniu, przed zwiększeniem dawki do 8 mg raz na dobę w zależności od czynności nerek (patrz Tabela 1 „Dostosowanie dawkowania w niewydolności nerek”). Dawkę można zwiększyć, tylko wówczas, gdy poprzednia mniejsza dawka jest dobrze tolerowana.

Dostosowanie dawkowania w niewydolności nerek:

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek należy dostosować na podstawie klirensu kreatyniny, tak jak to opisano w tabeli 1 poniżej:

Tabela 1: Dostosowanie dawkowania w niewydolności nerek.

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

* Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min. U pacjentów hemodializowanych dawkę należy podać po dializie.

Dostosowanie dawkowania w niewydolności wątroby:

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” i 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”).

Stosowanie u dzieci:

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci nie zostały ustalone. Dlatego też nie zaleca stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na peryndopryl lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub inny inhibitor ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE.
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.

- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stabilna choroba wieńcowa:

Jeżeli podczas pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem wystąpią epizody niestabilnej dławicy piersiowej (ciężkie lub nie), należy uważnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia.

Niedociśnienie tętnicze:

Inhibitory ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, a częściej u pacjentów odwodnionych, np. z powodu stosowania leków moczopędnych, diety niskosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty lub u pacjentów z ciężkim renino-zależnym nadciśnieniem tętniczym (patrz punkty 4.5 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji” i 4.8 „Działania niepożądane”). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z lub bez współistniejącej niewydolności nerek obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Częściej występuje ono u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, w następstwie stosowania dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremią lub zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, rozpoczynanie leczenia i dostosowanie dawki powinno być ściśle kontrolowane (patrz 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania” i 4.8 „Działania niepożądane”). Podobne uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub z chorobami naczyń mózgowych, u których spadek ciśnienia tętniczego może spowodować wystąpienie zawału serca lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć na plecach i jeżeli to konieczne, należy podać dożylnie fizjologiczny roztwór sodu chlorku. Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza stosowania kolejnych dawek, co zazwyczaj odbywa się bez komplikacji, gdy ciśnienie tętnicze krwi zwiększy wraz ze zwiększeniem objętości wewnątrznaczyniowej. U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po podaniu peryndoprylu. Działanie to jest spodziewane i zwykle nie powoduje przerwania leczenia. Jeżeli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, konieczne może okazać się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania peryndoprylu.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/kardiomiopatia przerostowa:

Tak jak inne inhibitory ACE, peryndopryl należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej lub zwężeniem drogi odpływu z lewej komory tak jak w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej.

Niewydolność nerek:

W przypadku niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) dawka początkowa peryndoprylu powinna być dostosowana do klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”) i potem w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. U tych pacjentów rutynowa kontrola stężenia potasu i kreatyniny w surowicy jest częścią standardowego postępowania medycznego (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może prowadzić do dalszego zaburzenia czynności nerek. W takiej sytuacji obserwowano zwykle przemijającą ostrą niewydolność nerek. U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia. Szczególnie dotyczy to pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku, gdy równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U takich pacjentów,

leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza, od małych dawek i ostrożnie je zwiększać. Ponieważ leczenie lekami moczopędnymi może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia tych stanów, należy przerwać ich stosowanie i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia peryndoprylem. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez uprzedniej choroby naczyń nerkowych, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle niewielkie i przemijające, zwłaszcza, kiedy peryndopryl był podawany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Częściej obserwuje się to u pacjentów z wcześniej występującą niewydolnością nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie stosowania leków moczopędnych i (lub) peryndoprylu.

Pacjenci hemodializowani:

Reakcje rzekomoanafilaktyczne były obserwowane u pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub innej klasy leków przeciwnadciśnieniowych.

Przeszczep nerki:

Brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania peryndoprylu u pacjentów niedawno poddanych przeszczepieniu nerki.

Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy:

Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani rzadko był obserwowany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Może on wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie peryndoprylu, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. W tych przypadkach, gdzie obrzęki ograniczone były do twarzy i warg zwykle ustępowały bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe mogą być stosowane w celu złagodzenia tych objawów.

Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może być śmiertelny. W przypadku zajęcia języka, głośni lub krtani, mogącego powodować zamknięcie dróg oddechowych, należy zastosować leczenie przewidziane w stanach nagłych. Leczenie to może obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, który nie był związany z leczeniem inhibitorami ACE może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL):

Rzadko, u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z zastosowaniem siarczanu dekstranu występują zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych, można uniknąć poprzez okresowe odstawienie inhibitorów ACE przed każdą aferezą.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania:

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) mogą wystąpić reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można uniknąć wystąpienia tych reakcji poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, ale nawracają one po przypadkowym ponownym zastosowaniu.

Niewydolność wątroby:

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu, który rozpoczyna się od żółtaczki cholestatycznej i prowadzi do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których występuje żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

Neutropenia/agranulocytoza/trombocytopenia/niedokrwistość:

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE opisywano neutropenię/agranulocytozę, trombocytopenię i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub w sytuacji, gdy czynniki te występują łącznie, zwłaszcza, jeśli wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów występowały ciężkie infekcje, które były w niektórych przypadkach oporne na intensywne leczenie antybiotykami. W przypadku stosowania peryndoprylu u tych pacjentów należy okresowo kontrolować liczbę białych krwinek, a 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 inne inhibitory ACE peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel:

Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywany jest kaszel. Charakterystyczne jest to, że kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany przez inhibitor ACE należy wziąć pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub podczas znieczulenia z zastosowaniem środków wywołujących niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może blokować powstawanie angiotensyny II, wtórnie do kompensacyjnie uwalnianej reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i bierze się pod uwagę, że jest wynikiem tego mechanizmu, można je skorygować przez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia:

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii to pacjenci z niewydolnością nerek, nieleczoną cukrzycą lub pacjenci jednocześnie stosujący leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty potasu lub suplementy soli kuchennej zawierające potas, lub pacjenci przyjmujący inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy krwi (np. heparyna). Jeżeli jednocześnie stosowanie wyżej wymienionych preparatów uznaje się za odpowiednie, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi.

Pacjenci z cukrzycą:

U pacjentów chorych na cukrzycę leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy często kontrolować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.5, Leki przeciwcukrzycowe).

Lit:

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu z peryndoprylem (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, preparatami potasu lub suplementami soli kuchennej zawierającymi potas.

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).

Laktoza:

Produkt ten zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego preparatu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne:

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, a zwłaszcza tych z niedoborem soli i płynów, może występować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE. Ryzyko wystąpienia działania hipotensyjnego można zmniejszyć przerywając podawanie leku moczopędnego bądź zwiększając ilość przyjmowanych płynów i soli przed rozpoczęciem leczenia małymi i progresywnymi dawkami peryndoprylu.

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

Chociaż stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostaje w granicach normy, to u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amyloryd), preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Dlatego też stosowanie peryndoprylu w skojarzeniu z wyżej wymienionymi lekami nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeżeli jednoczesne stosowanie jest wskazane z powodu występującej hipokaliemii, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit:

Przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności obserwowano podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększyć ryzyko wystąpienia toksycznego działania litu i nasilać już istniejące ryzyko występujące podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE. Nie zaleca

jednoczesnego stosowania peryndoprylu z litem, ale jeżeli skojarzenie to jest konieczne, należy często kontrolować stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. Dodatkowo leki NLPZ i inhibitory ACE wykazują działanie addycyjne prowadzące do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, co może powodować pogorszenie czynności nerek. Działanie to jest zazwyczaj przemijające. Rzadko może wystąpić ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, tj. u osób w wieku podeszłym lub odwodnionych.

Leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia:

Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu. Jednoczesne stosowanie nitrogliceryny i innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Leki przeciwcukrzycowe:

Wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków hipoglikemizujących) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. To zjawisko, wydaje się być bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

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

Peryndopryl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (gdy jest on stosowany jako lek trombolityczny), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami i (lub) azotanami.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/znieczulające:

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

Sympatykomimetyki:

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru 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 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 leku Lextril, 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 prowadzenie pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych, należy wziąć pod uwagę, że bardzo rzadko mogą wystąpić zawroty głowy lub zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane były obserwowane podczas leczenia peryndoprylem z następującą częstością:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znane (nie ustalono w oparciu o dostępne dane).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie hematokrytu, trombocytopenia, leukopenia/neutropenia oraz przypadki agranulocytozy lub pancytopenii, były obserwowane bardzo rzadko. U pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej obserwowane były bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: zaburzenia nastroju lub snu.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy, zawroty głowy, parestezje

Bardzo rzadko: splątanie

Zaburzenia oka:

Często: zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: szum w uszach

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie tętnicze i objawowe niedociśnienie tętnicze

Bardzo rzadko: arytmia, dławica piersiowa, zawał serca i udar, prawdopodobnie wtórne do nasilonego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”)

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 i 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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”)

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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”)

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:

Często: astenia

Niezbyt często: nadmierna potliwość

Badania diagnostyczne:

Może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy oraz hiperkaliemia ustępująca po przerwaniu stosowania produktu leczniczego, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, ciężką niewydolnością serca, nadciśnieniem pochodzenia nerkowo-naczyniowego. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny w surowicy były obserwowane rzadko.

Badania kliniczne

Podczas randomizowanego badania EUROPA, raportowano tylko ciężkie przypadki działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u: 16 (0,3%) z 6122 pacjentów otrzymujących peryndopryl i 12 (0,2%) z 6107 pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych peryndoprylem, niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3 pacjentów, nagłe zatrzymanie akcji serca u 1 pacjenta. Więcej pacjentów zostało wyłączonych z powodu kaszlu, niedociśnienia tętniczego lub innej nietolerancji na peryndopryl niż na placebo, odpowiednio 6,0% (n=366) w stosunku do 2,1% (n=129).

4.9 Przedawkowanie

Dostępne dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie tętnicze, wstrząs, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, palpacje, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel. Zalecanym leczeniem przedawkowania jest dożylnie podanie fizjologicznego roztworu chlorku sodu. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji jak we wstrząsie. Jeżeli jest to możliwe, należy również rozważyć podanie angiotensyny II i (lub) dożylnie katecholamin. Peryndopryl może być usuwany z krążenia układowego

poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). W przypadku wystąpienia opornej na leczenie bradykardii, należy okresowo zastosować elektrostymulację serca. Reakcje życiowe, stężenie elektrolitów oraz stężenie kreatyniny należy stale kontrolować.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, peryndopryl

Kod ATC: C09A A04

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II (ang. *Angiotensin Converting Enzym* - ACE). Enzym konwertujący lub kinaza jest egzopeptydazą umożliwiającą przekształcenie angiotensyny I do działającej kurcząco na naczynia angiotensyny II oraz powodującą rozkład rozszerzającej naczynia bradykininy do nieczynnych heptapeptydów. Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego regulującego wydzielanie reniny) i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ enzym konwertujący angiotensynę inaktywuje bradykininę, zahamowanie aktywności enzymu konwertującego powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe jest, że ten mechanizm odpowiada za obniżanie ciśnienia tętniczego krwi oraz jest częściowo odpowiedzialny za określone działanie niepożądane (np. kaszel). Peryndopryl działa przez czynny metabolit, peryndoprylat. Pozostałe metabolity nie wykazują *in vitro* działania hamującego aktywność ACE.

Nadciśnienie tętnicze

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim; obserwowano zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi zarówno w pozycji leżącej i stojącej. Peryndopryl zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, co powoduje obniżenie ciśnienia krwi. W konsekwencji zwiększenie przepływu obwodowego, bez wpływu na częstość pracy serca. Następuje zwiększenie przepływu krwi przez nerki, podczas gdy filtracja kłębuszkowa (GFR) pozostaje zazwyczaj niezmienną.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje pomiędzy 4 i 6 godziną po podaniu pojedynczej dawki i utrzymuje się przynajmniej przez 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 następuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, normalizacja wartości ciśnienia tętniczego jest osiągana w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez wystąpienia tachyfilaksji.

Przerwanie leczenia nie powoduje efektów z odbicia.

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

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

Terapia skojarzona z tiazydowymi lekami moczopędnymi wykazuje działanie synergiczne typu addycyjnego. Skojarzenie inhibitorów ACE z tiazydami zmniejsza również ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywoływanej przez leki moczopędne.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

Badanie kliniczne EUROPA, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo trwało 4 lata. Dwanaście tysięcy dwustu osiemnastu pacjentów (12218) w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej peryndopryl w dawce 8 mg (n=6110) lub grupy otrzymującej placebo (n=6108).

Badana populacja miała potwierdzoną chorobę wieńcową bez objawów klinicznych niewydolności serca. Ogólnie, 90 % pacjentów miało przebyty zawał i (lub) zabieg rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. U większości z pacjentów badany lek był dodawany do standardowej terapii włączając leki przeciwpłytkowe, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki. Głównymi kryteriami oceny była śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawały serca nie zakończone zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca ze skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem w dawce 8 mg raz na dobę powodowało znaczące zmniejszenie całkowitego ryzyka w głównym punkcie końcowym 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, całkowite zmniejszenie o 2,2% w głównym punkcie końcowym, co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka o 22,4% (95% CI [12,0;31,6] -p<0,001), było obserwowane w porównaniu z placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Około 20% całkowitej ilości wchłoniętego peryndoprylu jest przekształcana w peryndoprylat, czynny metabolit. Dodatkowo, oprócz czynnego peryndoprylatu, tworzy się pięć nieczynnych metabolitów peryndoprylu. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę. Maksymalne stężenie peryndoprylatu jest osiągane w ciągu 3 do 4 godzin.

Przyjmowanie pokarmów zmniejsza przemianę peryndoprylu w peryndoprylat i w związku z tym jego biodostępność. Peryndopryl należy przyjmować doustnie w dawce pojedynczej raz na dobę, przed porannym posiłkiem.

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Stopień wiązania z białkami jest niewielki (frakcja związana peryndoprylatu z konwertazą angiotensyny wynosi mniej niż 30%), ale zależy od stężenia. Peryndoprylat jest wydalany z moczem i okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 3 do 5 godzin. Dysocjacja wiązania peryndoprylatu z inhibitorami ACE powoduje skuteczną eliminację z okresem półtrwania wynoszącym 25 godzin. Podczas wielokrotnego podawania, stan stacjonarny zostaje osiągnięty w ciągu 4 dni. Nie obserwowano kumulacji peryndoprylu w organizmie podczas wielokrotnego podawania. Eliminacja peryndoprylatu jest wolniejsza u pacjentów w wieku podeszłym oraz u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy dostosować w zależności od stopnia niewydolności (klirens kreatyniny). Peryndoprylat jest usuwany z krążenia przez dializę; jego klirens wynosi 70 ml/min. Farmakokinetyka peryndoprylu jest zmieniona u pacjentów z marskością wątroby; klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość utworzonego peryndoprylatu jest niezmienną, a zatem nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania” i 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (na szczurach i małpach), narządem ocenianym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.

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

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (u szczurów, myszy, królików i małp) nie wykazały działania embriotoksycznego i teratogennego. Jednakże inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny powodują działania niepożądane w późnej fazie rozwoju płodu, powodując u gryzoni i królików, śmierć płodu i wady wrodzone, uszkodzenie nerek, jak również zwiększenie śmiertelności przed- i pourodzeniowej.

Nie zaobserwowano działania rakotwórczego w długoterminowych badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka hydrofobowa koloidalna
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

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 opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

14, 20, 28, 30, 56 lub 60 tabletek .

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4, Republika Czeska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15018

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

15.12.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

22.12.2009