

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PRESTARIUM 10 mg, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 6,790 mg peryndoprylu, co odpowiada 10 mg peryndoprylu z arginina (*Perindoprilum argininum*).

Substancja pomocnicza: 145,16 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Zielona, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana z oznakowaniem ♡ z jednej strony i ⚡ z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Stabilna choroba wieńcowa

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się przyjmowanie produktu PRESTARIUM 10 mg raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

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

Nadciśnienie tętnicze

Produkt PRESTARIUM 10 mg może być stosowany w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z preparatami z innych grup leków przeciwnadciśnieniowych.

Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg, podawana raz na dobę, rano.

U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, zaburzeniami wodno-elektrolitowymi, dekompenzacją układu sercowo-naczyniowego lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może występować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać w warunkach specjalistycznej opieki medycznej, a zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg.

Po miesiącu leczenia dawka może zostać zwiększona do 10 mg podawanych raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia produktem PRESTARIUM 10 mg może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze; częściej dotyczy to pacjentów równocześnie leczonych lekami moczopędnymi.

W takich sytuacjach należy zachować ostrożność, gdyż u tych pacjentów mogą występować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej.

Jeśli jest to możliwe, leczenie lekami moczopędnymi powinno zostać przerwane 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem PRESTARIUM 10 mg (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie jest możliwe przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, leczenie produktem PRESTARIUM 10 mg należy rozpoczynać od dawki 2,5 mg. Należy systematycznie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy.

Kolejna dawka produktu PRESTARIUM 10 mg powinna być dostosowana do reakcji ciśnienia tętniczego u danego pacjenta. Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie rozważyć leczenie za pomocą leków moczopędnych.

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki 2,5 mg, którą następnie można zwiększyć po miesiącu leczenia do 5 mg, a jeśli jest to konieczne do 10 mg, w zależności od czynności nerek (patrz tabela poniżej).

Stabilna choroba wieńcowa

Leczenie należy rozpocząć od dawki 5 mg na dobę przez dwa tygodnie, a następnie dawkę zwiększyć do 10 mg raz na dobę w zależności od czynności nerek i pod warunkiem, że dawka 5 mg jest dobrze tolerowana.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymać dawkę 2,5 mg na dobę przez tydzień, a następnie 5 mg przez kolejny tydzień, przed zwiększeniem dawki do 10 mg na dobę w zależności od czynności nerek (patrz tabela 1 „Dostosowanie dawki w niewydolności nerek”). Dawkę należy zwiększać tylko wtedy, gdy mniejsza dawka była dobrze tolerowana.

Dostosowanie dawki w niewydolności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, dawkę należy dostosować na podstawie wartości klirensu kreatyniny, tak jak podano w poniższej tabeli.

Tabela 1: dostosowanie dawki w niewydolności nerek

KLIRENS KREATYNYNY (ml/min)	ZALECANA DAWKA
$Cl_{kr} \geq 60$	5 mg na dobę
$30 < Cl_{kr} < 60$	2,5 mg na dobę
$15 < Cl_{kr} < 30$	2,5 mg, co drugi dzień
Pacjenci poddawani dializie* $Cl_{kr} < 15$	2,5 mg w dniu dializy

*klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min

Pacjentom poddawany hemodializie dawkę należy podać po dializie.

Dostosowanie dawki w niewydolności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat)

Nie została ustalona skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży.

Dlatego stosowanie u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na peryndopryl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne inhibitory ACE;
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z uprzednim 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

W przypadku wystąpienia epizodu niestabilnej dławicy piersiowej (ciężkiego lub nie) podczas pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem, należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści i ryzyka przed kontynuacją leczenia.

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z lub bez współistniejącej niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje częściej u pacjentów z ciężką, objawową niewydolnością serca, w następstwie leczenia dużymi dawkami diuretyków pętlowych, hiponatremią lub zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia jak i ustalanie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarską (patrz punkty 4.2 i 4.8). Powyższe uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub z chorobami naczyń mózgowych, u których nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego mogą spowodować wystąpienie zawału serca lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza późniejszego stosowania produktu, co zazwyczaj odbywa się bez komplikacji, gdy ciśnienie tętnicze krwi zwiększy się wraz ze zwiększeniem objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu produktu PRESTARIUM 10 mg. Działanie to jest spodziewane i zazwyczaj nie powoduje przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem PRESTARIUM 10 mg.

Zwężenie zastawki aortalnej i (lub) zastawki mitralnej/ kardiomiopatia przerostowa

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE produkt PRESTARIUM 10 mg należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej i zawężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenia czynności nerek

W niektórych przypadkach niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) dawka początkowa peryndoprylu powinna być dostosowana do klirensu kreatyniny u danego pacjenta (patrz punkt 4.2), a następnie w zależności od odpowiedzi na leczenie. U tych pacjentów kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest częścią standardowego postępowania medycznego (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 przemijająca, ostra niewydolność nerek.

U części pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy. Zaburzenia te były odwracalne po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek.

W sytuacji, kiedy równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek.

U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od małych dawek, ostrożnie je zwiększając. Leczenie moczopędne może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia tych stanów; należy wtedy przerwać leczenie lekami moczopędnymi i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia produktem PRESTARIUM 10 mg.

U niektórych pacjentów bez uprzedniej choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj przemijające i o małym nasileniu. Szczególnie dotyczy to sytuacji, gdy produkt PRESTARIUM 10 mg stosowano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z wcześniej występującą niewydolnością nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie leczenia lekiem moczopędnym i (lub) produktem PRESTARIUM 10 mg.

Pacjenci poddawani hemodializie

U pacjentów poddawanych dializie z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE były obserwowane reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup.

Transplantacja nerki

Brak doświadczenia odnośnie stosowania produktu PRESTARIUM 10 mg u pacjentów z niedawno wykonaną transplantacją nerki.

Reakcje nadwrażliwości/ obrzęk naczynioruchowy

Obserwowano rzadkie przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, w tym produkt PRESTARIUM 10 mg. Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w każdym momencie leczenia.

W razie wystąpienia powyższych objawów należy natychmiast przerwać leczenie produktem PRESTARIUM 10 mg, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęki obejmujące twarz i wargi zazwyczaj ustępowały bez leczenia, jednak leki przeciwhistaminowe okazywały się przydatne w celu złagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy obejmujący krtań może być śmiertelny. Zajęcie języka, głośni lub krtani może powodować zamknięcie dróg oddechowych; należy wtedy zastosować leczenie przewidziane w stanach nagłych. Leczenie to może obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą medyczną 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 rzadko donoszono o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego jelit. Pacjenci ci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów), u niektórych pacjentów nie występował wcześniej obrzęk naczynioruchowy twarzy a poziomy C1-esterazy były prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy zdiagnozowano w wyniku przeprowadzenia takich procedur: tomografia komputerowa jamy brzusznej, ultrasonografia lub zabieg chirurgiczny; objawy ustąpiły po przerwaniu podawania inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę podczas diagnozowania różnicowego pacjentów leczonych inhibitorami ACE, zgłaszającymi ból brzucha.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

Rzadko, u pacjentów leczonych inhibitorami ACE poddanych aferezie LDL z zastosowaniem siarczanu dekstranu występują reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE przed rozpoczęciem każdego zabiegu aferezy LDL.

Reakcje anafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) wystąpiły reakcje rzekomoanafilaktyczne.

U tych samych pacjentów można było uniknąć wystąpienia reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje nawracały po nieumyślnym ponownym zastosowaniu.

Zaburzenia czynności wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczk cholestatycznej, prowadzącej do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) śmierci. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka cholestatyczna, lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/ agranulocytoza/ małopłytkowość/ niedokrwistość

Neutropenia lub agranulocytoza, małopłytkowość oraz niedokrwistość były obserwowane u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. 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 gdy czynniki te występują łącznie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano niewydolność nerek.

U niektórych z takich pacjentów odnotowano przypadki rozwoju ciężkich infekcji, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. U takich pacjentów należy okresowo kontrolować liczbę białych krwinek. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji (np. ból gardła, gorączka).

Grupy etniczne

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 małej aktywności reninowej osocza częściej występującej u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE może wystąpić kaszel. Charakterystyczne jest, że kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel indukowany leczeniem inhibitorami ACE należy wziąć pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/ znieczulenie

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, produkt PRESTARIUM 10 mg może blokować powstawanie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny.

Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważa się taki mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzyca, współistniejące zdarzenia, szczególnie odwodnienie, ostra dekompensacja sercowa, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), preparatów potasu, a także zamienników soli kuchennej zawierających potas; lub pacjenci, którzy przyjmują inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Stosowanie preparatów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować poważne, czasami zakończone zgonem arytmie. Jeśli jednoczesne stosowanie wymienionych powyżej środków jest uważane za właściwe, należy stosować je z ostrożnością oraz często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjenci chorzy na cukrzycę

U pacjentów 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 peryndoprylu i litu (patrz punkt 4.5).

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

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

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Dopóki nie uzna się kontynuowanej terapii inhibitorem ACE za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na

alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa dotyczący stosowania w ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć alternatywną terapię (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Substancje pomocnicze

Ze względu na zawartość laktozy w produkcie, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub z niedoborem laktazy typu Lapp nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, szczególnie z zaburzeniami gospodarki wodno–elektrolitowej, mogą być narażeni na nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w trakcie rozpoczynania leczenia inhibitorami ACE. Możliwość działania hipotensyjnego można zmniejszyć poprzez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem, oraz przez zastosowanie małych i wzrastających dawek peryndoprylu.

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

Stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostaje w granicach normy, jednak u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), preparaty potasu i zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Dlatego też jednoczesne stosowanie peryndoprylu z wymienionymi powyżej produktami nie jest zalecane (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 inhibitorów ACE i litu obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności.

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia toksycznego działania litu oraz może nasilać już istniejące ryzyko występujące podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE.

Nie jest zalecane stosowanie peryndoprylu z litem, jednak gdy jest to konieczne, należy często kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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

Kiedy inhibitory ACE są jednocześnie podawane z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w zakresie dawek działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i nieselektywnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków z grupy NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącą pogorszoną czynnością nerek. Skojarzone leki należy podawać z ostrożnością, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia oraz cyklicznie w późniejszym okresie.

Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne

Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu. Leczenie skojarzone z nitrogliceryną, innymi azotanami lub lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Leki przeciwcukrzycowe

Wyniki badań epidemiologicznych wykazują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE oraz leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne leki przeciwcukrzycowe) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Zjawisko to występuje częściej podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z niewydolnością nerek.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpowrotkowe/ środki znieczulające

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

Leki działające sympatykomimetycznie

Leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, beta-adrenolityki, azotany

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

Sole złota

Rzadko u pacjentów poddanych terapii solami złota (sodu aurotiojabłczan), stosowanymi w iniekcji, oraz jednoczesnemu leczeniu inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem, zgłaszano reakcje jak po podaniu azotanów (objawy to: zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

<p>Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).</p>
--

Epidemiologiczne dowody dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, jednakże nieznacznego zwiększenia ryzyka nie można wykluczyć. Dopóki nie uzna się kontynuowanej terapii inhibitorem ACE za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa dotyczący stosowania w ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć alternatywną terapię.

Wiadomo, że ekspozycja na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru wywołuje u ludzi toksyczne działanie na płód (osłabienie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczne działanie na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) – patrz także punkt 5.3. Jeśli wystąpiła ekspozycja na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzne badanie czynności nerek oraz czaszki. Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, powinny być dokładnie obserwowane pod względem wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja

Ponieważ brak informacji dotyczącej stosowania produktu PRESTARUM 10 mg podczas karmienia piersią, nie zaleca się produktu PRESTARUM 10 mg podczas karmienia piersią, zwłaszcza noworodka lub wcześniaka, a bardziej wskazane są alternatywne metody leczenia o lepszych profilach bezpieczeństwa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt PRESTARUM 10 mg nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, ale u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem krwi, zwłaszcza na początku leczenia lub w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym.

Z tego względu zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu, liczby płytek krwi, leukopenia/ neutropenia oraz przypadki agranulocytozy lub pancytopenii obserwowano bardzo rzadko.

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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: szumy uszne.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: arytmia, dławica piersiowa i zawał mięśnia serca, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym.

Bardzo rzadko: udar, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: zapalenie naczyń.

Zaburzenia oddechowe, 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, bóle 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

Niezbyt 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: pocenie się.

Badania diagnostyczne

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

Badania kliniczne

W okresie randomizacyjnym badania EUROPA, zbierano dane dotyczące tylko ciężkich działań niepożądanych. U niewielu pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane: u 16 (0,3%) z 6122 pacjentów otrzymujących peryndopryl i u 12 (0,2%) z 6107 otrzymujących placebo.

U pacjentów leczonych peryndoprylem, niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3 pacjentów i nagłe zatrzymanie akcji serca u 1 pacjenta. W grupie otrzymującej peryndopryl, więcej pacjentów zostało 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).

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi.

Objawy przedawkowania inhibitorów ACE mogą obejmować: niedociśnienie tętnicze, wstrząs, 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 tętnicze, należy ułożyć pacjenta w pozycji bezpiecznej. Należy również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie katecholamin.

Peryndopryl jest usuwany z krążenia poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4).

Gdy występuje bradykardia oporna na leczenie, należy okresowo zastosować elektrostymulację serca.

Reakcje życiowe, stężenie elektrolitów oraz stężenie kreatyniny należy stale kontrolować.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny; preparaty proste

Kod ATC: C09AA04

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę - ACE). Enzym konwertujący, czy też kinaza, 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 enzym konwertujący angiotensynę inaktywuje bradykininę, zahamowanie aktywności ACE powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe jest, że ten mechanizm uczestniczy w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi oraz jest częściowo odpowiedzialny za określone 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 we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim; powoduje zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza opór obwodowy, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.

W konsekwencji zwiększa się przepływ obwodowy, bez wpływu na częstość pracy serca.

Następuje zwiększenie przepływu krwi przez nerki, podczas gdy filtracja kłębuszkowa (GFR) pozostaje zazwyczaj niezmienną.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 4 do 6 godzinach po przyjęciu pojedynczej dawki i utrzymuje się przez 24 godziny; efekty minimalne osiągają około od 87% do 100% wartości efektów maksymalnych.

Obniżenie ciśnienia tętniczego występuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, normalizacja osiągnięta jest w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez wystąpienia tachyfilaksji.

Odstawieniu leku nie towarzyszy efekt z odbicia („rebound”).

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.

Wspomagające leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi wywołuje działanie synergiczne typu addycyjnego.

Inhibitor ACE stosowany w połączeniu z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza także ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołanej leczeniem środkami moczopędnymi.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

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

12218 pacjentów w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne z 10 mg peryndoprylu z argininą) (n=6110) lub do grupy otrzymującej placebo (n=6108).

Populacja badana miała potwierdzoną chorobę wieńcową przy braku klinicznych objawów niewydolności serca. Ogólnie 90% pacjentów przeżyło zawał serca i (lub) rewaskularyzację naczyń wieńcowych.

Większość pacjentów otrzymywała badany lek dodatkowo do leczenia konwencjonalnego zawierającego leki przeciwplatekcyjne, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki.

Główne kryterium skuteczności stanowiło połączenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, oraz zawałów serca niezakończonych zgonem i (lub) zatrzymań akcji serca zakończonych skuteczną resuscytacją. Leczenie z zastosowaniem 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne z 10 mg peryndoprylu z argininą) raz na dobę, spowodowało znamienne zmniejszenie całkowitej 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 względnemu (RRR) o 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] - p <0,001).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym peryndopryl wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie po 1 godzinie. Okres półtrwania peryndoprylu wynosi 1 godzinę.

Peryndopryl jest prolekiem. 27% podanej dawki peryndoprylu, znajdującej się w krwiobiegu, to aktywny metabolit - peryndoprylat.

Oprócz aktywnego peryndoprylatu występuje jeszcze 5 innych metabolitów, wszystkie nieaktywne.

Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu występuje w ciągu 3 do 4 godzin.

Pokarm zmniejsza przemianę w peryndoprylat, a więc biodostępność; peryndopryl z arginina należy stosować doustnie, w pojedynczej dawce podawanej rano przed posiłkiem.

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

Objętość dystrybucji peryndoprylatu wynosi ok. 0,2 l/kg mc. dla niezwiązanego peryndoprylatu. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, głównie z konwertazą angiotensyny, zależy jednak od stężenia.

Peryndoprylat jest wydalany głównie z moczem; okres półtrwania w fazie eliminacji jego wolnej frakcji wynosi ok. 17 godzin, stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 4 dni.

Eliminacja peryndoprylatu jest wolniejsza u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z niewydolnością serca lub niewydolnością nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy dostosować do stopnia niewydolności (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 macierzystej cząsteczki jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość aktywnego peryndoprylatu nie jest zmniejszona, a tym samym dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (szczury i małpy) narządem narażonym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.

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

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały działania embriotoksycznego i teratogennego. Jednak wykazano, że inhibitory ACE jako grupa, powodują działania niepożądane poprzez opóźnianie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wad wrodzonych u gryzoni i królików, uszkodzenia nerek i zwiększenia śmiertelności przed- i pourodzeniowej. Podczas długookresowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Maltodekstryna
Krzemionka koloidalna hydrofobowa
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka:

Glicerol
Hypromeloza
Kompleks miedziowy chlorofiliny
Makrogol 6000
Magnezu stearynian

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Biały polipropylenowy pojemnik wyposażony w membranę polietylenową z otworem dozującym oraz korek polietylenowy zawierający żel osuszający.

Pudełko zawierające 5, 10, 14, 20, 30, 50, 60 (60 lub 2 pojemniki po 30), 90 (90 lub 3 pojemniki po 30), 100 (100 lub 2 pojemniki po 50), 120 (120 lub 4 pojemniki po 30) lub 500 (500 lub 10 pojemników po 50) tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Niewykorzystanych leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zwrócić je do apteki lub zapytać farmaceutę jak się ich pozbyć, aby było to zgodne z lokalnymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
22, rue Garnier
92200 Neuilly sur Seine
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11772

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

29.08.2005 r.

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

2010 -05- 0 4

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