

ANEKS I

WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW LECZNICZYCH, DROGI PODANIA, PODMIOTÓW ODPOWIEDZIALNYCH W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH

Państwo C członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Dawka	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Austria	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Tabletki	Doustnie
Austria	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Tabletki	Doustnie
Belgia	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletki	Doustnie
Belgia	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletki	Doustnie
Dania	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletki	Doustnie
Dania	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletki	Doustnie
Finlandia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletki	Doustnie
Finlandia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletki	Doustnie
Francja	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletki	Doustnie
Francja	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletki	Doustnie
Niemcy	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Tabletki	Doustnie
Niemcy	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Tabletki	Doustnie
Grecja	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletki	Doustnie
Grecja	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletki	Doustnie
Islandia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletki	Doustnie
Islandia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletki	Doustnie

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Dawka	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Irlandia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletki	Doustnie
Irlandia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletki	Doustnie
Włochy	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletki	Doustnie
Luksemburg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletki	Doustnie
Luksemburg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletki	Doustnie
Holandia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletki	Doustnie
Holandia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletki	Doustnie
Norwegia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletki	Doustnie
Norwegia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletki	Doustnie
Portugalia	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Tabletki	Doustnie
Portugalia	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Tabletki	Doustnie
Hiszpania	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletki	Doustnie
Szwecja	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletki	Doustnie
Szwecja	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletki	Doustnie
Wielka Brytania	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletki	Doustnie
Wielka Brytania	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletki	Doustnie

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO POPRAWEK W CHARAKTERYSTYCE PRODUKTU LECZNICZEGO PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ LEKU CONVERSYL I ZWIĄZANYCH (patrz Aneks I)

Conversyl i związane zawierają perindopril, znany i silnie działający inhibitor enzymu konwertazy angiotensyny (ACE-I), który sprzedawany jest we Francji jako Conversyl 2 i 4 mg od 1988 roku, jak również w całej Unii Europejskiej i w ponad dziesięciu krajach na świecie, w tym USA i Japonii. Perindopril jest obecnie wskazany w leczeniu *nadciśnienia i objawowej niewydolności serca*.

Informacje podstawowe dotyczące wariacji II MRP

W początkowej dokumentacji typu II dostarczonej przez MRP (FR/H/246/01-02/001), podmiot wypełniający zapisał następujące wskazanie:

“Stabilna choroba wieńcowa serca: Redukcja ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową”.

Pojęcie to oparte zostało na wyraźnej redukcji względnego ryzyka (RRR) o 20% (95% CI [9.4; 28.6] $p=0.0003$), obserwowanej w badaniu klinicznym EUROPA, w przypadku pierwotnie połączanego efektu końcowego śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych, niekończącego się zgonem zawału mięśnia sercowego (MI) lub zatrzymania akcji serca ze skuteczną resuscytacją. Korzystny efekt perindoprilu obserwowano dla wszystkich elementów pierwotnego efektu końcowego, chociaż tylko w przypadku „zawału serca niekończącego się zgonem” redukcja ryzyka była istotna statystycznie.

W sprawozdaniu końcowym (z dnia 14.02.2005 r.), zaproponowane przez RMS wskazanie dla leku ograniczone było do „**Redukcji ryzyka nawrotu zawału serca u pacjentów z przebytym wcześniej zawałem**”, biorąc pod uwagę fakt, że zmniejszenie ryzyka zostało wykazane tylko dla elementu „zawału serca niekończącego się zgonem” i że efekt podawania perindoprilu został jasno określony u pacjentów z przebytym zawałem serca. W konsekwencji, dnia 23 lutego 2005 r. wnioskodawca przesłał do wszystkich Państw Członkowskich swoje stanowisko, w którym twierdził, że zapis zaproponowany przez RMS był dla niego nie do zaakceptowania, i że powinien zostać zaakceptowany szerszy zapis dotyczący badanej populacji, typu:

“Stabilna choroba wieńcowa serca: Redukcja ryzyka epizodów sercowych u pacjentów z przebytym zawałem serca i/lub po zabiegach rewaskularyzacji”.

Zapis ten był analizowany przez kilka CMS. Po ukończeniu procedury MRP, zaistniała rozbieżność między CMS, który uważał zapis wskazania leku jako dokładnie odpowiadający danym z badania EUROPA. Oficjalny wniosek o arbitraż został zgłoszony do CHMP przez Holandię dnia 17 marca 2005 r. CHMP przyjął niżej wymienione zalecenia w kwietniu 2005 r.:

- 1.- Podmiot składający wniosek powinien uzasadnić zaproponowane wskazanie na podstawie wyników badania klinicznego EUROPA i odpowiadającego mu opublikowanego piśmiennictwa dotyczącego innych leków z grupy ACE-I, pod względem pacjentów włączanych w przyszłości i celów ich terapii. Podmiot składający wniosek powinien skoncentrować się szczególnie na pacjentach po przebytej rewaskularyzacji lecz bez przebytego zawału serca, jako, że populacja tych chorych jest heterogenna pod względem ciężkości zmian, stosowanych technik rewaskularyzacji i jednoczesnego leczenia. Wyniki w tej populacji są mniej przekonujące i może być konieczne dalsze zróżnicowanie ryzyka zanim grupa tych pacjentów mogła będzie być włączona w zapis wskazania leku.
- 2.- Druga uwaga dotyczy pytania czy korzystny efekt leku może wyjść tylko poza redukcję zawału serca i objąć także redukcję epizodów sercowych. Zanotowano współdziałanie pomiędzy różnymi elementami pierwotnego efektu końcowego, chociaż istotność statystyczna została osiągnięta tylko w przypadku zapobiegania zawałom serca. Efekt istotny statystycznie zanotowano także w przypadku zapadalności na niewydolność serca. Problem ten wymaga dalszej dyskusji.

Ocena skuteczności klinicznej

Wskazanie będące przedmiotem oceny oparte jest na wynikach badania klinicznego EUROPA, które zostało stworzone w celu oceny skuteczności Perindoprilu w redukowaniu ryzyka połączonego efektu końcowego śmierci sercowo-naczyniowej, ostrego zawału serca niekończącego się śmiercią i zatrzymania akcji serca ze skuteczną resuscytacją u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, bez cech niewydolności mięśnia sercowego. Wyniki wykazały, że podawanie perindoprilu raz dziennie spowodowało istotną statystycznie, bezwzględną redukcję pierwotnego poziomu efektu końcowego. Korzyść okazała się statystycznie istotna dla zawału serca niekończącego się śmiercią, będącego jednym z elementów połączonego efektu końcowego. W przypadku dwóch innych elementów obserwowano nieistotną statystycznie, lecz widoczną tendencję.

Ponieważ oczekiwano, że podgrupa pacjentów po przebytej rewaskularyzacji, lecz bez przebytego zawału serca, była grupą heterogenną pod kątem ciężkości zmian, zastosowanych technik rewaskularyzacji i leczenia współtowarzyszącego, podmiot aplikujący został poproszony o zajęcie stanowiska odnośnie tej sprawy i uzasadnienie włączenia tej specyficznej grupy pacjentów do wskazań.

Firma przedstawiła dane wskazujące, że w/w populacja nie jest aż tak heterogenna, lecz dość podobna do całej populacji włączonej do badania klinicznego EUROPE, przynajmniej pod względem technik rewaskularyzacji i leczenia współtowarzyszącego. Wysoki procent pacjentów, którzy mieli co najmniej 70-procentowe zwężenie jednej lub wielu głównych tętnic (82.4% vs. 60.5%) odpowiadałoby grupie z poważnymi zmianami naczyń wieńcowych w grupie pacjentów po rewaskularyzacji i bez przebycia zawału serca.

Wnioskodawca został również poproszony o uzasadnienie wskazania opartego o wyniki stosownej, opublikowanej literatury fachowej dotyczącej leków ACE-I, biorąc pod uwagę cele terapii i pacjentów kwalifikujących się w przyszłości do włączenia leczenia. Znane są trudności w porównywaniu różnych badań klinicznych, jako że dotyczą one zwykle różnych populacji i mają różne momenty końcowe. Mimo tego, wnioskodawca próbował porównać wyniki dwóch badań (PEACE i HOPE), do których zostali zakwalifikowani pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową (CAD) i prawidłową frakcją wyrzutową. Wyniki badań HOPE i PEACE wydają się potwierdzać korzystny wpływ perindoprilu obserwowany w badaniu EUROPE u pacjentów ze średnim i wysokim ryzykiem incydentów sercowych. Pacjenci po przebytej rewaskularyzacji kwalifikowaliby się do tych grup.

Podmiot aplikujący został także poproszony o udowodnienie korzystnego wpływu perindoprilu poza efektem redukcji ryzyka zawału serca. Mimo faktu, że nie wykazano istotnie statystycznego korzystnego efektu w przypadku dwóch z trzech elementów złożonego momentu końcowego, z powodu małej ilości zdarzeń, zaobserwowano jednak dodatnią tendencję statystyczną na korzyść perindoprilu. Obserwowano również pewną konsekwencję dla zmiennych drugorzędnych oraz wykazano istotny skutek na pojawienie się niewydolności serca w całej populacji.

CHMP uważa, że brak istotnie statystycznego korzystnego efektu w przypadku dwóch z trzech elementów złożonego momentu końcowego w badaniu EUROPE nie jest powodem restrykcyjnego zawężenia wskazań tylko do jednego elementu, biorąc pod uwagę fakt, że istnienie całkowicie dodatnia i konsekwentna tendencja dla dwóch kolejnych elementów. Ponieważ wykazano istnienie dalszej spójności dla zmiennych drugorzędnych należałoby rozszerzyć wskazania z „redukcji zawałów serca” do „redukcji incydentów sercowych” - zapisu, który obejmuje pacjentów z przebytym zawałem serca i/lub po przebytej rewaskularyzacji. Takie sformułowanie byłoby zgodne z polityką CHMP dotyczącą produktów ze złożonym momentem końcowym używanym do oceny skuteczności.

W świetle w/w CHMP stwierdza, że zaproponowane wskazanie dla Conversylu *„Redukcja ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową* jest w pełni potwierdzone przez dołączone informacje.

Ogólne wnioski dotyczące korzyści / ryzyka

Na posiedzeniu 25-28 lipca 2005 r. CHMP rozważał dane dotyczące skuteczności produktu dostarczone przez podmioty odpowiedzialne i oświadczył ostatecznie, że wykazano, że Coversyl i związane są skuteczne w *redukcji ryzyka incydentów sercowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i przeżytym zawałem serca i/lub rewaskularyzacją*.

Tym samym, CHMP zalecał przyznanie wariacji typu II w celu rozszerzenia wskazań leku.

PODSTAWY DO WNIESIENIA POPRAWEK DO CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Zważywszy, że,

- CHMP rozważył skierowanie wniesione zgodnie z art. 6 ust.12 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1084/2003, dla Conversylu i związanych (patrz Aneks I)
- Podmioty odpowiedzialne wprowadziły tekst zaproponowany przez CHMP do ChPL:
 - Zaproponowano dodanie następującego wskazania w sekcji 4.1:
„Stabilna choroba wieńcowa serca: Redukcja ryzyka incydentów sercowych u pacjentów po przebytym zawałem serca i/lub po rewaskularyzacji.”
- Sekcji 4.2 dotycząca dawkowania została uaktualniona następująco:
Stabilna choroba wieńcowa serca:
Conversyl powinno podawać się w dawce 4 mg dziennie przez pierwsze 2 tygodnie, potem zwiększyć dawkę do 8 mg dziennie, w zależności od funkcji nerek i jeśli dawka 4 mg jest dobrze tolerowana.
Osoby starsze powinny otrzymywać 2 mg dziennie przez pierwszy tydzień, następnie 4 mg dziennie przez kolejny tydzień, zanim dawka zostanie zwiększona do 8 mg dziennie, w zależności od funkcji nerek (patrz Tabela 1 „Dawkowanie dostosowane do funkcji nerek”). Dawkę powinno zwiększać się tylko wtedy, jeśli dawka wcześniejsza jest dobrze tolerowana.
- Wprowadzono ostrzeżenie w sekcji 4.4:
Stabilna choroba wieńcowa serca:
Jeśli w czasie pierwszego miesiąca leczenia perindoprilem wystąpi epizod niestabilnej dusznicy bolesnej (wymiernej lub nie), należy ponownie dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuacją leczenia.
- Niżej przedstawiony opis działań niepożądanych został dodany do sekcji 4.8:
Badania kliniczne:
Podczas okresu badań zrandomizowanych badania klinicznego EUROPE, zbierano informacje tylko o poważnych działaniach niepożądanych. Mało pacjentów doświadczyło poważnych skutków ubocznych: 16 (0.3%) z 6122 pacjentów leczonych perindoprilem i 12 (0.2%) z 6107 pacjentów przyjmujących placebo. W grupie pacjentów leczonych perindoprilem zaobserwowano 6 przypadków niedociśnienia, 3 przypadki obrzęku naczyń i jeden przypadek nagłego zatrzymania akcji serca. Więcej pacjentów wycofało się z powodu kaszlu, niedociśnienia lub innego typu nietolerancji na perindopril niż w grupie placebo - odpowiednio 6.0% (n=366) vs. 2.1% (n=129).
- Sekcja 5.1 została uaktualniona tak, aby uwzględnić wyniki badania EUROPE:
Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową serca:
Badanie EUROPE było wieloośrodkowym, międzynarodowym, zrandomizowanym, podwójnie ślepyim badaniem z użyciem placebo, trwającym 4 lata.
Udział w nim wzięło dwanaście tysięcy dwustu osiemnastu (12218) pacjentów w wieku powyżej 18 lat, przyjmujących perindopril w dawce 8 mg (n=6110) lub placebo (n=6108).
Badana populacja była chora na objawową chorobę wieńcową serca, bez towarzyszącej objawowej niewydolności serca. Ogólnie, 90% pacjentów przeżyło zawał serca i/lub wcześniejszą rewaskularyzację. Większość pacjentów otrzymało badany lek jako dodatek do terapii standardowej, zawierającej inhibitory gromadzenia się płytek krwi, leki obniżające poziom lipidów we krwi i beta-blokery.
Głównym kryterium skuteczności było połączenie śmiertelności sercowo-naczyniowej, zawału serca niekończącego się zgonem i/lub zatrzymania akcji serca ze skuteczną resuscytacją. Leczenie perindoprilem w dawce 8 mg raz dziennie zaowocowało istotną statystycznie redukcją pierwotnego efektu końcowego o 1,9% (obniżenie względnego ryzyka o 20%, 95% CI [9.4; 28.6] – p<0.001).

W grupie pacjentów z przebyłym zawałem serca i/lub rewaskularyzacją obserwowano bezwzględne obniżenie ryzyka o 2.2 % odpowiadające względnemu obniżeniu ryzyka (RRR) o 22.4% (95%CI [12.0; 31.6] – $p < 0.001$) w porównaniu do grupy z placebo.

- Nie zidentyfikowano żadnych nieprzewidzianych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku po rozszerzeniu jego wskazań.
- CHMP, w konsekwencji, uznał stosunek korzyści do ryzyka dla w/w rozszerzenia wskazania jako pozytywny.

CHMP zalecał przyznanie zmiany pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, których Charakterystyka Produktu Leczniczego przedstawiona została w Aneksie III dla Conversylu i jego związanych (patrz Aneks I).

ANEKS III
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

<COVERSYL i nazwy związane (patrz Aneks I)>, <dawka>, tabletki

<[Patrz Aneks I – do wypełnienia na szczelbu krajowym]>

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

<COVERSYL i nazwy związane> 2 mg:

2 mg soli tert-butyloaminowej peryndoprylu, równoważne 1,669 mg peryndoprylu

Jedna tabletki zawiera:

2 mg soli tert-butyloaminowej peryndoprylu, równoważne 1,669 mg peryndoprylu

<[Do wypełnienia na szczelbu krajowym]>

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

<[Do wypełnienia na szczelbu krajowym]>

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 lek <COVERSYL i nazwy związane> raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

Dawkę należy dobrać indywidualnie do profilu danego pacjenta (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”) oraz odpowiedzi ciśnienia tętniczego krwi.

Nadciśnienie tętnicze:

Preparat <COVERSYL i nazwy związane> 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 nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem elektrolitów i wody, w stanie dekompensacji 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 preparatem <COVERSYL i nazwy związane> 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 preparatem <COVERSYL i nazwy związane> (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać stosowania leku moczopędnego, leczenie preparatem <COVERSYL i nazwy związane> należy rozpocząć od dawki 2 mg. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Późniejsze dawkowanie leku <COVERSYL i nazwy związane> 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 preparatu <COVERSYL i nazwy związane>, 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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

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 preparatu <COVERSYL i nazwy związane>. Należy ściśle monitorować ciśnienie tętnicze krwi, parametry czynności nerek i stężenia potasu w surowicy, zarówno przed, jak i w trakcie leczenia preparatem <COVERSYL i nazwy związane> (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Stabilna choroba wieńcowa:

Lek <COVERSYL i nazwy związane> 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 upośledzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” oraz 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”).

Stosowanie leku u dzieci:

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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 punkt 4.5 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji” oraz 4.8 „Działania niepożądane”). 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 upośledzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego należy ściśle kontrolować początkowy okres stosowania leku oraz okresy zwiększenia dawki leku (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania” oraz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Podobne zastrzeżenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną 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 preparatu <COVERSYL i nazwy związane> 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 preparatu <COVERSYL i nazwy związane>.

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa:

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy, lek <COVERSYL i nazwy związane> 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 „Dawkowanie i sposób podawania”), 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 „Działania niepożądane”).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, hipotonia po podaniu dawki początkowej ACE inhibitorów może prowadzić do dalszego upośledzenia 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 preparatem <COVERSYL i nazwy związane>.

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 preparat <COVERSYL i nazwy związane> był podawany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z wcześniejszym upośledzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie podawania leku moczopędnego i (lub) preparatu <COVERSYL i nazwy związane>.

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 leku <COVERSYL i nazwy związane> u pacjentów, którym w ostatnim czasie przeszczepiono nerkę.

Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy:

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym preparatem <COVERSYL i nazwy związane >, obserwowano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Objawy te mogą wystąpić w dowolnym momencie stosowania leku. W takich przypadkach należy szybko przerwać stosowanie preparatu <COVERSYL i nazwy związane> 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 przy stosowaniu 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 przy stosowaniu inhibitora ACE (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”).

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 „Działania niepożądane”).

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 preparatu. 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, <COVERSYL i nazwy związane> 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 preparatów 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 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji. Leki przeciwcukrzycowe”).

Lit:

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

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 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

Ciąża i laktacja:

(Patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania” oraz punkt 4.6 „Ciąża i laktacja”).

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 preparatami (patrz punkt 4.4). Gdy jednocześnie 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 ≥ 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 stężenia glukozy we krwi, z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Występowanie tego zjawiska jest bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek.

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

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

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne / leki przeciwpсихotyczne / środki znieczulające ogólnie:

Jednoczesne stosowanie niektórych środków znieczulających ogólnie, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz leków przeciwpсихotycznych 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:

Preparat <COVERSYL i nazwy związane> nie powinien być stosowany w pierwszym trymestrze ciąży. W przypadku planowania ciąży lub jej stwierdzenia, należy zastosować możliwie jak najszybciej inne leczenie. Nie przeprowadzono dobrze kontrolowanych, odpowiednio liczebnych badań u ludzi, niemniej w ograniczonej liczbie przypadków ekspozycji na lek w pierwszym trymestrze ciąży nie wykazano jakichkolwiek wad rozwojowych związanych z działaniem fetotoksycznym opisanym poniżej.

Peryndopryl jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Przedłużona ekspozycja płodu na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze jest znana jako czynnik fetotoksyczny (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) i toksyczny dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”).

W przypadku ekspozycji na peryndopryl począwszy od drugiego trymestru ciąży zaleca się przeprowadzenie badania ultrasonograficznego czynności nerek i czaszki.

Okres karmienia piersią:

Nie jest wiadomo czy peryndopryl przenika do pokarmu kobiecego.

Dlatego też nie zaleca się stosowania preparatu <COVERSYL i nazwy związane> w okresie 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 przy stosowaniu 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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: kaszel, duszność,

Niezbyt często: skurcz oskrzeli,

Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc, nieżyt błony śluzowej nosa.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

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 „Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania”)

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

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: 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 glukozo-6-fosforanowej zgłaszano bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. Pacjenci hemodializowani.”). 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, egzoptydazą 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 niezmieniony.

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 <COVERSYL i nazwy związane> 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 <COVERSYL i nazwy związane> 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 przebyło zawał mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzację wieńcową. Większość pacjentów otrzymywała lek badany dodatkowo do tradycyjnego leczenia włączając leki przeciwplatekcyjne, leki obniżające stężenia lipidów oraz beta-adrenolityki.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Spożycie pokarmów zmniejsza konwersję do peryndoprylatu, a zatem również dostępność biologiczną leku. Z tego powodu lek <COVERSYL i nazwy związane> należy stosować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

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

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

Po wielokrotnym podaniu, nie obserwuje się akumulacji peryndoprylu.

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

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

U pacjentów z marskością wątroby występuje zmiana właściwości farmakokinetycznych peryndoprylu: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Niemniej jednak, powstająca ilość peryndoprylatu nie jest zmniejszona i nie jest wymagana modyfikacja dawki leku (patrz także punkty 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania” oraz 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

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 teratogenego. 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

<[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

<[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

6.3 Okres trwałości

<[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

<[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

6.5 Rodzaj i zawartość pojemnika

<[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

<[do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Patrz aneks I - do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

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

<[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

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

<[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

<COVERSYL i nazwy związane (patrz Aneks I)>, <dawka>, tabletki

<[Patrz Aneks I – do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

<COVERSYL i nazwy związane> 4 mg:

4 mg soli tert-butyloaminowej peryndoprylu, równoważne 3,338 mg peryndoprylu

Jedna tabletka zawiera:

4 mg soli tert-butyloaminowej peryndoprylu, równoważne 3,338 mg peryndoprylu

<[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

<[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

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 lek <COVERSYL i nazwy związane> raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

Dawkę należy dobrać indywidualnie do profilu danego pacjenta (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”) oraz odpowiedzi ciśnienia tętniczego krwi.

Nadciśnienie tętnicze:

Preparat <COVERSYL i nazwy związane> 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 dekompensacji 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 preparatem <COVERSYL i nazwy związane> 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 preparatem <COVERSYL i nazwy związane> (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać stosowania leku moczopędnego, leczenie preparatem <COVERSYL i nazwy związane> należy rozpocząć do dawki 2 mg. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Późniejsze dawkowanie leku <COVERSYL i nazwy związane> 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 preparatu <COVERSYL i nazwy związane>, 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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

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 preparatu <COVERSYL i nazwy związane>. Należy ściśle monitorować ciśnienie tętnicze krwi, parametry czynności nerek i stężenia potasu w surowicy, zarówno przed, jak i w trakcie leczenia preparatem <COVERSYL i nazwy związane> (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Stabilna choroba wieńcowa:

Lek <COVERSYL i nazwy związane> 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 upośledzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” oraz 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”).

Stosowanie leku u dzieci:

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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 punkt 4.5 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji” oraz 4.8 „Działania niepożądane”). 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 upośledzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego należy ściśle kontrolować początkowy okres stosowania leku oraz okresy zwiększenia dawki leku (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania” oraz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Podobne zastrzeżenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną 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 preparatu <COVERSYL i nazwy związane> 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 preparatu <COVERSYL i nazwy związane>.

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa:

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy, lek <COVERSYL i nazwy związane> 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 „Dawkowanie i sposób podawania”), 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 „Działania niepożądane”).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, hipotonia po podaniu dawki początkowej ACE inhibitorów może prowadzić do dalszego upośledzenia 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 preparatem <COVERSYL i nazwy związane>.

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 preparat <COVERSYL i nazwy związane> był podawany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z wcześniejszym upośledzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie podawania leku moczopędnego i (lub) preparatu <COVERSYL i nazwy związane>.

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 leku <COVERSYL i nazwy związane> u pacjentów, którym w ostatnim czasie przeszczepiono nerkę.

Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy:

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym preparatem <COVERSYL i nazwy związane>, obserwowano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Objawy te mogą wystąpić w dowolnym momencie stosowania leku. W takich przypadkach należy szybko przerwać stosowanie

preparatu <COVERSYL i nazwy związane> 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, głośnie lub krtań, 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 przy stosowaniu 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 przy stosowaniu inhibitora ACE (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”).

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 „Działania niepożądane”).

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 preparatu. 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, <COVERSYL i nazwy związane> 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 preparatów 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 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji. Leki przeciwcukrzycowe”.)

Lit:

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

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 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

Ciąża i laktacja:

(Patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania” oraz punkt 4.6 „Ciąża i laktacja”).

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

preparatami (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 ≥ 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 stężenia glukozy we krwi, z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Występowanie tego zjawiska jest bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek.

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

Peryndopryl można stosować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (stosowanym jako lek przeciwpłytkowy), 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:

Preparat <COVERSYL i nazwy związane> nie powinien być stosowany w pierwszym trymestrze ciąży. W przypadku planowania ciąży lub jej stwierdzenia, należy zastosować możliwie jak najszybciej inne leczenie. Nie przeprowadzono dobrze kontrolowanych, odpowiednio liczebnych badań u ludzi, niemniej w ograniczonej liczbie przypadków ekspozycji na lek w pierwszym trymestrze ciąży nie wykazano jakichkolwiek wad rozwojowych związanych z działaniem fetotoksycznym opisanym poniżej.

Peryndopryl jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Przedłużona ekspozycja płodu na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze jest znana jako czynnik fetotoksyczny (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) i toksyczny dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”).

W przypadku ekspozycji na peryndopryl począwszy od drugiego trymestru ciąży zaleca się przeprowadzenie badania ultrasonograficznego czynności nerek i czaszki.

Okres karmienia piersią:

Nie jest wiadomo czy peryndopryl przenika do pokarmu kobiecego.

Dlatego też nie zaleca się stosowania preparatu <COVERSYL i nazwy związane> w okresie 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 przy stosowaniu 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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

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

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

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 „Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania”)

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

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: 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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. Pacjenci hemodializowani.”). 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, egzoptydazą 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 niezmieniony.

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 <COVERSYL i nazwy związane> 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 <COVERSYL i nazwy związane> 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, wielośrodkowe, 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 przeciwplatekcyjne, leki obniżające stężenia lipidów oraz beta-adrenolityki.

Głównym kryterium skuteczności był złożony punkt końcowy, obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia serca bez zgonu i (lub) zatrzymanie akcji serca ze skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem w dawce 8 mg raz na dobę wykazało znamienne zmniejszenie ryzyka bezwzględnego wystąpienia pierwszorzędowego 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 pierwszorzędowego 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%.

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

Spożycie pokarmów zmniejsza konwersję do peryndoprylatu, a zatem również dostępność biologiczną leku. Z tego powodu lek <COVERSYL i nazwy związane> należy stosować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

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

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

Po wielokrotnym podaniu, nie obserwuje się akumulacji peryndoprylu.

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

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

U pacjentów z marskością wątroby występuje zmiana właściwości farmakokinetycznych peryndoprylu: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Niemniej jednak, powstająca ilość peryndoprylatu nie jest zmniejszona i nie jest wymagana modyfikacja dawki leku (patrz także punkty 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania” oraz 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

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

<[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

<[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

6.3 Okres trwałości

<[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

<[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

6.6 Rodzaj i zawartość pojemnika

<[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

<[do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Patrz aneks I - do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

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

<[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

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

<[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]>

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO