

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prenessa, 8 mg, tabletki

### 2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 6,68 mg peryndoprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza  
137,33 mg laktozy /tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Okrągłe, białe, lekko dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami, z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Stabilna choroba wieńcowa

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Nadciśnienie tętnicze

Peryndopryl można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z preparatami z innych grup leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

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

U pacjentów ze wzmożoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem elektrolitów i (lub) zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej, niewyrównaną niewydolnością serca lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może dochodzić do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U takich pacjentów zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym.

Po miesiącu leczenia dawka może zostać zwiększona do 8 mg podawanych raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia peryndoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie u pacjentów jednocześnie leczonych lekami moczopędnymi. Z tego względu zalecane jest zachowanie ostrożności, gdyż u tych pacjentów mogą występować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Jeżeli jest to możliwe, leczenie lekami moczopędnymi należy przerwać na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać stosowania leków moczopędnych, leczenie peryndoprylem należy rozpoczynać od dawki 2 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy krwi. Dalsze dawkowanie peryndoprylu powinno być dostosowane do zmian wartości ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na leczenie. Jeżeli jest to konieczne, można powrócić do podawania leków moczopędnych.

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki 2 mg, którą można stopniowo zwiększać do 4 mg po miesiącu leczenia, a następnie, w razie konieczności, do 8 mg, w zależności od czynności nerek (patrz tabela poniżej).

#### Stabilna choroba wieńcowa

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

Pacjenci w wieku podeszłym powinni otrzymać lek w dawce 2 mg raz na dobę przez tydzień, następnie 4 mg przez kolejny tydzień, przed zwiększeniem dawki do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek (patrz tabela 1 „Dostosowanie dawkowania w zaburzeniach czynności nerek”). Dawkę należy zwiększać tylko wtedy, gdy mniejsza dawka była dobrze tolerowana.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować na podstawie wartości klirensu kreatyniny, tak jak podano w poniższej Tabeli 1.

**Tabela 1.** Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek.

| Klirens kreatyniny (ml/min)                      | Dawka zalecana      |
|--------------------------------------------------|---------------------|
| $Cl_{kr} \geq 60$                                | 4 mg na dobę        |
| $30 < Cl_{kr} < 60$                              | 2 mg na dobę        |
| $15 < Cl_{kr} < 30$                              | 2 mg co drugi dzień |
| Pacjenci poddawani hemodializie*, $Cl_{kr} < 15$ | 2 mg w dniu dializy |

\* Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min. Pacjenci poddawani hemodializie powinni przyjmować peryndopryl po zakończeniu zabiegu dializy.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania peryndoprylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dlatego stosowanie u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

#### Sposób podawania

Podanie doustne

Zaleca się stosowanie peryndoprylu raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na peryndopryl, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6 lub inny inhibitor ACE (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE.
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Prenessa z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Prenessa wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5);
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę (patrz punkt 4.4).

#### **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 ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, obserwowane jest częściej u pacjentów odwodnionych, na przykład z powodu stosowania leków moczopędnych, ograniczenia sodu w diecie, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty, albo u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z niewydolnością nerek lub bez współistniejącej niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Częściej występuje ono u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, w następstwie stosowania dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremią lub zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia i dostosowywanie dawki leku wymagają ścisłego nadzoru medycznego (patrz punkty 4.2 i 4.8). Podobne uwagi dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobami naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może prowadzić do wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć w pozycji leżącej na plecach i, jeżeli jest to konieczne, podać we wlewie dożylnym 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu. Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza stosowania kolejnych dawek, 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 peryndoprylu. Takiego działania należy się spodziewać i zwykle nie jest ono wskazaniem do przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie peryndoprylu.

##### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii

oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

#### Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak inne inhibitory ACE, peryndopryl należy podawać z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej i z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory (jak w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub w kardiomiopatii przerostowej).

#### Zaburzenia czynności nerek

W przypadku niewydolności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min), początkową dawkę peryndoprylu należy dostosować w zależności od wartości klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2), a następnie w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. U tych pacjentów rutynowa kontrola stężenia potasu oraz kreatyniny w surowicy krwi jest częścią standardowego postępowania medycznego (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek. W takich sytuacjach opisywano wystąpienie zwykle przemijającej, ostrej niewydolności nerek.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle ustępujące po przerwaniu podawania leku. Szczególnie dotyczy to pacjentów z niewydolnością nerek. W sytuacji, kiedy równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek jest zwiększone. U takich pacjentów, leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza, od małych dawek i ostrożnie je zwiększać. Ze względu na fakt, że leczenie lekami moczopędnymi może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia tych stanów, należy przerwać ich podawanie i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia peryndoprylem.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez uprzedniej choroby naczyń nerkowych, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle niewielkiego stopnia i przemijające, zwłaszcza gdy peryndopryl stosowano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Częściej obserwuje się to u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie stosowania leku moczopędnego i (lub) peryndoprylu.

#### Pacjenci poddawani hemodializie

U pacjentów poddawanych dializom z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (ang. „high flux”) i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE opisywano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć stosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup.

#### Transplantacja nerki

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania peryndoprylu u pacjentów niedawno poddanych transplantacji nerki.

#### Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy

Opisywano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8). Może on wystąpić na każdym etapie leczenia. W takich przypadkach należy bezzwłocznie przerwać podawanie peryndoprylu i wdrożyć odpowiedni nadzór medyczny, do czasu całkowitego

ustąpienia objawów. Obrzęk ograniczony do twarzy i warg zwykle ustępuje samoistnie bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe pomagają w złagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy obejmujący krtań może być śmiertelny. W przypadku zajęcia obrzękiem języka, głośni lub krtani, mogącego powodować zamknięcie dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie przewidziane w stanach nagłych. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent wymaga ścisłego nadzoru lekarskiego do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów, u których w przeszłości wystąpił obrzęk naczynioruchowy, niezwiązany z przyjmowaniem inhibitorów ACE, może istnieć zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3).

Obrzęk naczynioruchowy jelit był rzadko obserwowany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U takich pacjentów występowały bóle w jamie brzusznej (z lub bez nudnościami lub wymiotami), w niektórych przypadkach wystąpił wcześniej obrzęk naczynioruchowy twarzy oraz poziom esterazy C-1 był w normie. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano stosując takie procedury jak tomografia komputerowa jamy brzusznej lub ultrasonografia lub w czasie zabiegu chirurgicznego, a objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których występuje ból w jamie brzusznej.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki perindoprylu. Nie rozpoczynać leczenia perindoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

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

Rzadko, u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE i poddawanych aferezie lipoprotein o małej gęstości (LDL) z zastosowaniem siarczanu dekstranu występują zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Czasowe odstawienie inhibitora ACE przed zabiegiem aferezy pozwala na uniknięcie tych reakcji.

#### Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE podczas leczenia odczulającego (na przykład jadem owadów błonkoskrzydłych) opisywano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów można uniknąć wystąpienia tych reakcji poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, ale nawracają one po nieumyślnym ponownym zastosowaniu.

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Neutropenia/agranulocytoza / małopłytkowość / niedokrwistość

Neutropenia, agranulocytoza, trombocytopenia i niedokrwistość występowały u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, otrzymujących leki immunosupresyjne, leczonych allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, zwłaszcza jeśli wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, w kilku przypadkach były one odporne na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli u tych pacjentów jest stosowany peryndopryl, należy okresowo kontrolować liczbę krwinek białych oraz poinformować pacjentów, by zgłaszali wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

#### Rasa

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Podobnie jak inne inhibitory ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### Kaszel

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

#### Zabiegi chirurgiczne, znieczulenie ogólne

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu lekami powodującymi niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może blokować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnie uwalnianej reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze i wydaje się, że jest wynikiem tego mechanizmu, można je skorygować przez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

#### Hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka hiperkaliemii to niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70), cukrzyca; współistnienie zdarzeń, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas; lub pacjenci przyjmujący inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy krwi (np. heparyna, trimetoprym lub kotrimoksazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem) a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Hiperkaliemia może być przyczyną poważnej, a czasami śmiertelnej arytmii. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych preparatów uznaje się za odpowiednie, powinny być one stosowane ostrożnie oraz z częstą kontrolą stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

#### Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5 Leki przeciwcukrzycowe).

#### Lit

Nie zaleca się stosowania litu w skojarzeniu z peryndoprylem (patrz punkt 4.5).

*Leki oszczędzające potas, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas*  
Nie zaleca się stosowania peryndoprylu w skojarzeniu z lekami oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

#### Pierwotny aldosteronizm

Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu.

#### Laktoza

Produkt leczniczy Prenessa zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli jest to właściwe, rozpocząć terapię alternatywną (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### ***Leki wywołujące hiperkaliemię***

Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość wystąpienia hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprym, kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol). Skojarzone stosowanie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

#### ***Jednoczesne stosowanie leków przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)***

#### Aliskiren

U pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

#### Pozaustrojowe metody leczenia

Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu - ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu lub zastosować lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy.

### Sakubitryl/Walsartan

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

### ***Jednoczesne stosowanie leków niezalecane (patrz punkt 4.4)***

#### Aliskiren

U innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

#### Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II

Istnieją doniesienia w literaturze, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem leku działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron w monoterapii. Podwójna blokada (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia potasu i ciśnienia tętniczego.

#### Estramustyna

Istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

#### Racekadotryl

Wiadomo, że inhibitory ACE (np. peryndopryl) mogą powodować obrzęk naczynioruchowy. Ryzyko to może być większe, jeżeli stosowane są jednocześnie z racekadortylem (lek stosowany w leczeniu ostrej biegunki).

#### Inhibitory mTOR (np. sirolimus, ewerolimus, temsirolimus)

U pacjentów przyjmujących inhibitory mTOR może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

#### *Kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol)*

Pacjenci przyjmujący jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

#### Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amiloryd), sole potasu suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas sole potasu

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych perindoprylem może wystąpić hiperkaliemia (potencjalnie zakończona zgonem) szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek (nasilający efekt hiperkaliemiczny). Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając perindopryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego względu, leczenie skojarzone perindoprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowic.

W celu zastosowania spironolaktonu w niewydolności serca, patrz poniżej

#### Lit

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Nie zaleca się stosowania peryndoprylu

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

### ***Jednoczesne stosowanie leków wymagające szczególnej ostrożności***

#### Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące)

Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Zjawisko to jest bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni skojarzonego leczenia u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

#### Baklofen

Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie tętnicze i w razie konieczności dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

#### Leki moczopędne nieoszczędzające potasu

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, a zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE. Możliwość działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększanymi dawkami peryndoprylem.

*W nadciśnieniu tętniczym*, jeśli wcześniejsza terapia lekiem moczopędnym mogła spowodować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, a następnie można ponownie wprowadzić lek moczopędny nieoszczędzający potasu, albo leczenie inhibitorem ACE musi być rozpoczęte od małej dawki, która będzie stopniowo zwiększana.

*W zastoinowej niewydolności serca* leczonej lekami moczopędnymi stosowanie inhibitora ACE należy rozpocząć od bardzo małej dawki, po możliwym zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu.

We wszystkich przypadkach, podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy kontrolować czynność nerek (stężenia kreatyniny).

#### Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)

Eplerenon lub spironolakton w dawkach od 12,5 mg do 50 mg na dobę z małymi dawkami inhibitorów ACE: w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca od II do IV klasy (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40% oraz wcześniej leczonych inhibitorami ACE i diuretykami pętlowymi, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zakończonej zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.

Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek.

Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.

#### Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy $\geq 3$ g/dobę

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwas acetylosalicylowy w przeciwzapalnym schemacie dawkowania, inhibitory COX-2 i nieselektywne NLPZ), może osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz zwiększać stężenie potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej stwierdzonymi zaburzeniami czynności nerek. Skojarzone leki należy podawać z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo

### ***Jednoczesne stosowanie leków wymagające pewnej ostrożności***

#### Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne

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

#### Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego ze względu na powodowane przez gliptyny zmniejszenie aktywności dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-IV).

#### Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, leki znieczulające

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

#### Leki sympatykomimetyczne

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

#### Złoto

Reakcje podobne jak po podaniu nitratów (objawy to zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze) rzadko występowały u pacjentów leczonych złotem we wstrzyknięciach (aurotiojabłczan sodu) i jednocześnie przejmujących inhibitory ACE, w tym peryndopryl.

#### Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

#### Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po narażeniu na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem sytuacji, w których leczenie inhibitorami ACE jest uznane za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić terapię na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i jeżeli to właściwe, należy rozpocząć leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Narażenie na inhibitor ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest znane jako czynnik uszkadzający płód ludzki (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz toksyczny dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Prenessa w czasie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania tego produktu w tym okresie. Zaleca się zastosowanie alternatywnej terapii przeciwnadciśnieniowej o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w okresie karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

### Płodność

Nie obserwowano wpływu na rozrodczość lub płodność.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Prenessa nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem krwi mogą wystąpić u niektórych pacjentów, szczególnie na początku leczenia lub w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi.

Dlatego też zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

## **4.8 Działania niepożądane**

### **a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Profil bezpieczeństwa peryndoprylu jest zgodny z profilem bezpieczeństwa inhibitorów ACE: najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz obserwowane po zastosowaniu peryndoprylu to: zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia widzenia, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcie, biegunka, zaburzenie smaku, niestrawność, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i osłabienie.

### **b. Wykaz działań niepożądanych przedstawiono poniżej**

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu na rynek peryndoprylu obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane według następującej częstości występowania:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
- nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

| <b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b> | <b>Działania niepożądane</b>                                                            | <b>Częstość występowania</b> |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>     | Eozynofilia                                                                             | Niezbyt często*              |
|                                               | Agranulocytoza lub pancytopenia                                                         | Bardzo rzadko                |
|                                               | Leukopenia/neutropenia                                                                  | Bardzo rzadko                |
|                                               | Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH (patrz punkt 4.4) | Bardzo rzadko                |
|                                               | Małopłytkowość                                                                          | Bardzo rzadko                |
| <b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>           | Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)                      | Rzadko                       |

|                                                                       |                                                                                                                      |                 |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            | Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)                                                                                | Niezbyt często* |
|                                                                       | Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)                                                 | Niezbyt często* |
|                                                                       | Hiponatremia                                                                                                         | Niezbyt często* |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                                          | Zaburzenia nastroju                                                                                                  | Niezbyt często  |
|                                                                       | Zaburzenia snu                                                                                                       | Niezbyt często  |
|                                                                       | Depresja                                                                                                             | Niezbyt często  |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    | Zawroty głowy                                                                                                        | Często          |
|                                                                       | Ból głowy                                                                                                            | Często          |
|                                                                       | Parestezje                                                                                                           | Często          |
|                                                                       | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego                                                                               | Często          |
|                                                                       | Senność                                                                                                              | Niezbyt często* |
|                                                                       | Omdlenie                                                                                                             | Niezbyt często* |
|                                                                       | Splątanie                                                                                                            | Bardzo rzadko   |
|                                                                       |                                                                                                                      |                 |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                                 | Zaburzenia widzenia                                                                                                  | Często          |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     | Szum uszny                                                                                                           | Często          |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               | Kołatanie serca                                                                                                      | Niezbyt często* |
|                                                                       | Tachykardia                                                                                                          | Niezbyt często* |
|                                                                       | Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)                                                                                  | Bardzo rzadko   |
|                                                                       | Zaburzenia rytmu serca                                                                                               | Bardzo rzadko   |
|                                                                       | Zawał serca, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4) | Bardzo rzadko   |
|                                                                       |                                                                                                                      |                 |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          | Niedociśnienie (i objawy związane z niedociśnieniem)                                                                 | Często          |
|                                                                       | Zapalenie naczyń krwionośnych                                                                                        | Niezbyt często* |
|                                                                       | Nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi                                                                                  | Rzadko          |
|                                                                       | Udar, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)        | Bardzo rzadko   |
|                                                                       | Objaw Raynauda                                                                                                       | Nieznana        |
|                                                                       |                                                                                                                      |                 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | Kaszel                                                                                                               | Często          |
|                                                                       | Duszność                                                                                                             | Często          |
|                                                                       | Skurcz oskrzeli                                                                                                      | Niezbyt często  |
|                                                                       | Eozynofilowe zapalenie płuc                                                                                          | Bardzo rzadko   |
|                                                                       | Zapalenie błony śluzowej nosa                                                                                        | Bardzo rzadko   |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | Ból brzucha                                                                                                          | Często          |
|                                                                       | Zaparcia                                                                                                             | Często          |
|                                                                       | Biegunka                                                                                                             | Często          |
|                                                                       | Zaburzenia smaku                                                                                                     | Często          |
|                                                                       | Niestrawność                                                                                                         | Często          |
|                                                                       | Nudności                                                                                                             | Często          |
|                                                                       | Wymioty                                                                                                              | Często          |
|                                                                       | Suchość błony śluzowej jamy ustnej                                                                                   | Niezbyt często  |
| <b>Zapalenie wątroby i dróg żółciowych</b>                            | Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)                                                  | Bardzo rzadko   |

|                                                          |                                                                                                               |                 |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              | Świąd                                                                                                         | Często          |
|                                                          | Wysypka                                                                                                       | Często          |
|                                                          | Pokrzywka (patrz punkt 4.4)                                                                                   |                 |
|                                                          | Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4) | Niezbyt często  |
|                                                          | Reakcje nadwrażliwości na światło                                                                             | Niezbyt często* |
|                                                          | Pemfigoid                                                                                                     | Niezbyt często* |
|                                                          | Nadmierne pocenie się                                                                                         | Niezbyt często* |
|                                                          | Zaostrzenie łuszczycy                                                                                         | Rzadko          |
|                                                          | Rumień wielopostaciowy                                                                                        | Niezbyt często* |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> | Kurcze mięśni                                                                                                 | Często          |
|                                                          | Ból stawów                                                                                                    | Niezbyt często* |
|                                                          | Ból mięśni                                                                                                    | Niezbyt często* |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 | Niewydolność nerek                                                                                            | Niezbyt często  |
|                                                          | Bezmocz lub skąpomocz                                                                                         | Rzadko          |
|                                                          | Ostra niewydolność nerek                                                                                      | Rzadko          |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            | Zaburzenia erekcji                                                                                            | Niezbyt często  |
|                                                          | Astenia                                                                                                       | Często          |
|                                                          | Ból w klatce piersiowej                                                                                       | Niezbyt często* |
|                                                          | Złe samopoczucie                                                                                              | Niezbyt często* |
|                                                          | Obrzęk obwodowy                                                                                               | Niezbyt często* |
|                                                          | Gorączka                                                                                                      | Niezbyt często* |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             | Zwiększenie stężenia mocznika we krwi                                                                         | Niezbyt często* |
|                                                          | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi                                                                       | Niezbyt często* |
|                                                          | Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi                                                                       | Rzadko          |
|                                                          | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych                                                                    | Rzadko          |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>         | Upadki                                                                                                        | Niezbyt często* |

\*Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

#### Badania kliniczne

W okresie randomizacji 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 wyłączonych z badania z powodu kaszlu, niedociśnienia czy innych objawów nietolerancji niż w grupie otrzymującej placebo, odpowiednio 6,0% (n=366) vs 2,1% (n=129).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:  
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Dane dotyczące przedawkowania peryndoprylu u ludzi są ograniczone. Objawy potencjalnie związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie tętnicze, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

### Postępowanie przy przedawkowaniu

W przypadku przedawkowania zaleca się dożylnie podanie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze pacjenta należy ułożyć na wznak z uniesionymi kończynami dolnymi (ułożenie przeciwwstrząsowe). Jeżeli jest to możliwe, należy również rozważyć podanie angiotensyny II i (lub) dożylnie katecholamin. Peryndopryl może być usuwany z krążenia układowego poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia odpornej na leczenie bradykardii należy zastosować elektrostymulację serca. Należy stale monitorować podstawowe czynności życiowe oraz kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, preparaty proste; Kod ATC: C09A A04

#### Mechanizm działania

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

#### Działanie farmakodynamiczne

##### *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 osiągana 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 lekami moczopędnymi.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### *Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową*

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

Dwanaście tysięcy dwustu osiemnastu pacjentów (12218) w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej peryndopryl w dawce 8 mg (n=6110) lub do grupy otrzymującej placebo (n=6108).

Badana populacja miała potwierdzoną chorobę wieńcową bez objawów klinicznych niewydolności serca. Ogólnie, 90% pacjentów przeżyło zawał serca i (lub) rewaskularyzację naczyń wieńcowych. Większość pacjentów otrzymywała badany lek dodatkowo do standardowego leczenia włączając leki przeciwpłytkowe, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki.

Głównym kryterium skuteczności był złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca zakończone skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem w dawce 8 mg raz na dobę powodowało znaczące 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 obserwowano, w porównaniu z placebo, bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 2,2% w pierwszorzędnym punkcie końcowym, co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka o 22,4% (95% CI [12,0;31,6] - p<0,001).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności peryndoprylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

W otwartym, nieporównawczym badaniu klinicznym przeprowadzonym u 62 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 2 do 15 lat ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pacjenci otrzymywali peryndopryl w średniej dawce 0,07 mg/kg mc. Dawki były indywidualnie dostosowywane do profilu pacjenta i odpowiedzi ciśnienia tętniczego do maksymalnej dawki 0,135 mg/kg mc./dobę.

59 pacjentów ukończyło okres 3 miesięcy badania, a 36 pacjentów ukończyło przedłużoną fazę badania, tj. było obserwowanych przez co najmniej 24 miesiące (średni okres badania: 44 miesiące). Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi pozostawało stałe od włączenia do ostatniej oceny u pacjentów uprzednio leczonych innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi i obniżyło się u pacjentów uprzednio nieleczonych.

Ponad 75% dzieci miało skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi poniżej 95 percentyla podczas swojej ostatniej oceny.

Bezpieczeństwo stosowania było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa peryndoprylu.

### Dane badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkalemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym, peryndopryl wchłania się szybko z przewodu pokarmowego. Okres półtrwania peryndoprylu wynosi 1 godzinę.

### Metabolizm

Peryndopryl jest prolekiem. 27% całkowitej ilości podanego peryndoprylu jest przekształcana w peryndoprylat, czynny metabolit. Dodatkowo, oprócz czynnego peryndoprylatu, tworzy się pięć nieczynnych metabolitów peryndoprylu. Maksymalne stężenie peryndoprylatu jest osiągane w ciągu 3 do 4 godzin.

Pokarm zmniejsza przemianę peryndoprylu w peryndoprylat, a więc jego biodostępność. Dlatego też peryndopryl należy przyjmować w dawce pojedynczej raz na dobę, przed porannym posiłkiem.

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

### Dystrybucja

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

### Eliminacja

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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Eliminacja peryndoprylatu jest wolniejsza u pacjentów w wieku podeszłym oraz u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek.

### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy dostosować w zależności od stopnia zaburzeń czynności nerek (klirensu kreatyniny).

Peryndoprylat może być usuwany z krążenia w czasie dializy; jego klirens wynosi 70 ml/min.

### Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka peryndoprylu jest zmieniona u pacjentów z marskością wątroby; klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość czynnego peryndoprylatu nie ulega zmianie, a zatem nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym, przeprowadzonych na szczurach i małpach, narządem narażonym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.

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

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

W długoterminowych badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach nie zaobserwowano działania rakotwórczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokryształiczna (E460)

Sodu wodorowęglan

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian (E470b)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 7, 14, 28, 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

Pozwolenie nr 14829

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.09.2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.06.2011 r.

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

01.11.2021