

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Stopress, 4 mg, tabletki

Stopress, 8 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Stopress 4 mg:

Jedna tabletki zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 3,34 mg peryndoprylu.

Stopress 8 mg:

Jedna tabletki zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 6,67 mg peryndoprylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Stopress 4 mg:

Tabletki koloru białego, podłużne, obustronnie wypukłe, z kreską dzielącą po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Stopress 8 mg:

Białe, okrągłe i płaskie tabletki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

*Nadciśnienie tętnicze*

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

*Niewydolność serca*

Leczenie objawowej niewydolności serca.

*Stabilna choroba wieńcowa*

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

*Nadciśnienie tętnicze*

Peryndopryl można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z produktami przeciwnadciśnieniowymi z innych grup (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

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 z ciężkim nadciśnieniem tętniczym) po podaniu dawki początkowej leku może wystąpić nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. U tych pacjentów zaleca się dawkę początkową 2 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską.

Po miesiącu leczenia dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia peryndoprylem 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 peryndoprylem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać stosowania leku moczopędnego, leczenie peryndoprylem należy rozpocząć od dawki 2 mg. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Późniejsze dawkowanie peryndoprylu należy dostosować do odpowiedzi ciśnienia tętniczego. Jeśli jest to konieczne, można ponownie zastosować lek moczopędny.

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać 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 peryndoprylu, który na ogół jest podawany w skojarzeniu z lekiem moczopędnym nieoszczędzającym potasu i (lub) digoksyną i (lub) beta-adrenolitykiem, pod ścisłą kontrolą lekarską, od zalecanej dawki początkowej 2 mg, przyjmowanej rano. Dawkę tę można zwiększać o 2 mg, w odstępach nie krótszych niż 2 tygodnie, do dawki 4 mg raz na dobę, o ile jest ona tolerowana. Dawkę należy dostosować w zależności od odpowiedzi klinicznej u danego pacjenta.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca oraz u innych pacjentów, zaliczanych do grupy dużego ryzyka (pacjenci z zaburzeniem czynności nerek albo skłonnością do występowania zaburzeń elektrolitowych, pacjenci przyjmujący jednocześnie leki moczopędne i (lub) pacjenci przyjmujący leki rozszerzające naczynia), leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarską (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z grupy dużego ryzyka wystąpienia objawowego niedociśnienia, tzn. u pacjentów z zaburzeniami gospodarki elektrolitowej z lub bez hiponatremii, pacjentów z hipowolemią oraz pacjentów, którzy przyjmowali różne leki moczopędne, należy wyrównać te zaburzenia, jeśli jest to możliwe, przed rozpoczęciem podawania peryndoprylu. Należy ściśle monitorować ciśnienie tętnicze krwi, parametry czynności nerek i stężenia potasu w surowicy, zarówno przed, jak i w trakcie leczenia peryndoprylem (patrz punkt 4.4).

#### ***Stabilna choroba wieńcowa***

Peryndopryl 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.

## ***Specjalne grupy pacjentów***

### ***Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek***

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek powinno opierać się na wartościach klirensu kreatyniny jak przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

<b>Klirens kreatyniny (<math>Cl_{CR}</math>, ml/min)</b>	<b>Zalecana dawka</b>
$Cl_{CR} \geq 60$	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 produktu po dializie.

### ***Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby***

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

### ***Dzieci i młodzież***

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Dlatego nie zaleca się stosowania produktu u dzieci i młodzieży.

### **Sposób podawania**

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmować peryndopryl raz na dobę, rano przed posiłkiem.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inny inhibitor ACE, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Obrzęk naczynioruchowy związany ze stosowaniem inhibitora ACE w wywiadzie;
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6);
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Stopress z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkt 4.5 i 5.1);
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia peryndoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).

## **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.

### **Niedociśnienie tętnicze**

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą spowodować nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań, objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów

z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, np. w następstwie leczenia lekami moczopędnymi, ograniczenia spożycia soli w diecie, dializy, biegunki lub wymiotów albo u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym renino-zależnym (patrz punkty 4.5 oraz 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z lub bez towarzyszącej niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie. Jego wystąpienie jest najbardziej prawdopodobne u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, u których stosowane są duże dawki leków moczopędnych pętlowych, u pacjentów z hiponatremią lub z zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego należy ściśle kontrolować początkowy okres stosowania produktu oraz okresy zwiększenia dawki (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.8). Podobne zastrzeżenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub pacjentów z zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi może spowodować zawał mięśnia serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy pacjenta położyć. Jeśli jest to konieczne należy podać 0,9% roztwór NaCl we wlewie dożylnym. Przejściowe niedociśnienie 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 zmniejszonym ciśnieniem tętniczym krwi, po podaniu peryndoprylu może wystąpić dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Takie działanie leku jest spodziewane i zwykle nie jest ono przyczyną przerwania jego stosowania. W razie wystąpienia objawów niedociśnienia może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania peryndoprylu.

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

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, peryndopryl należy podawać ze szczególną ostrożnością pacjentom ze zwężeniem zastawki mitralnej i zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej.

#### Zaburzenie czynności nerek

W przypadkach zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min), dawkę początkową peryndoprylu należy dostosować do wartości klirensu kreatyniny u danego pacjenta (patrz punkt 4.2), a następnie do reakcji pacjenta na leczenie. Rutynowa kontrola stężeń potasu i kreatyniny w surowicy stanowi część standardowego postępowania medycznego w odniesieniu do tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, niedociśnienie po podaniu dawki początkowej inhibitorów ACE może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek. W takich przypadkach obserwowano ostrą niewydolność nerek, zwykle odwracalną.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej 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 ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarską, z zastosowaniem małych dawek produktu 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 peryndoprylem.

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 peryndopryl był podawany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z wcześniejszym

zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie podawania leku moczopędnego i (lub) peryndoprylu.

#### 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 peryndoprylu u pacjentów, którym w ostatnim czasie przeszczepiono nerkę.

#### Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Objawy te mogą wystąpić w dowolnym momencie stosowania produktu. W takich przypadkach należy szybko przerwać stosowanie peryndoprylu 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 produktów 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.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy, niezwiązany z przyjmowaniem inhibitora ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia podczas stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko obserwowano obrzęk naczynioruchowy jelit.

U takich pacjentów występowały bóle w jamie brzusznej (z nudnościami i wymiotami lub bez nich). W niektórych przypadkach obrzęk jelit nie poprzedzał obrzęk naczynioruchowy twarzy, a stężenie C-1 esterazy było prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano stosując takie procedury jak tomografia komputerowa jamy brzusznej lub ultrasonografia, lub w czasie zabiegu chirurgicznego. 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 peryndoprylu. Nie rozpoczynać leczenia peryndoprylem 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, tamsyrolimusu) 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, tamsyrolimusem) lub wildagliptyną.

#### 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 odnotowano pojedyncze przypadki występowania zagrażających życiu reakcji rzekomoanafilaktycznych podczas odczulania jadem owadów błonkoskrzydłych (pszczoły, osy). Inhibitory ACE należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów z alergią poddawanych leczeniu odczulającemu, i unikać stosowania u pacjentów poddawanych immunoterapii jadem. Jednak można zapobiec wystąpieniu reakcji rzekomoanafilaktycznych poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE na co najmniej 24 godziny przed rozpoczęciem leczenia odczulającego u pacjentów, którzy wymagają zarówno leczenia inhibitorami ACE jak i odczulania.

#### Niewydolność wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpoczynającym się od żółtaczki cholestazy, prowadzącej do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) śmierci.

Etiopatogeneza tego zespołu nie jest znana. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których rozwinęła się żółtaczka lub zwiększyła się aktywność enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

#### Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość

Neutropenia/agranulocytoza, trombocytopenia i niedokrwistość były obserwowane u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników wystąpienia powikłań, neutropenia występowała rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych produktami 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 (np. ból gardła, gorączka).

#### 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 zmniejszaniu ciśnienia u pacjentów rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu małej aktywności reninowej osocza występującej w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### Kaszel

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE może wystąpić suchy, uporczywy kaszel, który ustępuje bez leczenia po odstawieniu produktu. W przypadku diagnostyki różnicowej należy wziąć pod uwagę etiologię jatrogenną.

#### Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

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

#### Hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek powyżej 70 lat, cukrzyca, hipoadosteronizm, współistniejące zaburzenia, zwłaszcza odwodnienie, ostre niewyrównanie niewydolności serca, kwasica metaboliczna, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub

amiloryd), blokerami receptora angiotensyny, suplementów potasu lub zamienników soli zawierających potas, a także przyjmowanie innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyny, trimetoprym lub ko-trimoksazol (znany także jako trimetoprym z sulfametoksazolem)).

Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasem zakończone zgonem, zaburzenia rytmu serca.

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 (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 stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

#### Lit

Ogólnie nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i peryndoprylu (patrz punkt 4.5).

#### Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub 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).

#### 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.

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, jeśli to konieczne, zastosować inną metodę leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.6).

### **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).

***Produkty lecznicze, które mogą wywołać hiperkaliemię:***

Niektóre produkty lecznicze lub grupy terapeutyczne, takie jak: aliskiren, sole zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyna, leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprym mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia hiperkaliemii. Jednoczesne stosowanie powyższych produktów leczniczych może prowadzić do hiperkaliemii.

***Połączenia przeciwwskazane (patrz punkt 4.3):***

Aliskiren:

U pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek istnieje ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorób sercowo-naczyniowych i wzrost śmiertelności.

Sakubitryl z walsartanem:

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

***Połączenia nie zalecane (patrz punkt 4.4):***

Aliskiren:

U pacjentów, u których nie występuje cukrzyca lub zaburzenia czynności nerek istnieje ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorób sercowo-naczyniowych i wzrost śmiertelności.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny:

W literaturze opisywano przypadki tego, że jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i antagonistami receptora angiotensyny u pacjentów z rozpoznaną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z poważnym uszkodzeniem narządów jest związane z częstszym występowaniem niedociśnienia, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia funkcji nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego układu renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (na przykład, przez połączenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona jedynie do indywidualnych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężenia potasu i ciśnienia tętniczego krwi.

Estramustyna:

Zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia. 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 peryndopryl 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 peryndoprylem 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 surowicy.

Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca, patrz poniżej.

Lit:

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Nie zaleca się stosowania peryndoprylu z litem, jednak jeżeli stosowanie tych produktów w skojarzeniu jest konieczne, należy często oznaczać stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

***Połączenia, które wymagają szczególnej ostrożności:***

Produkty przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki przeciwcukrzycowe):



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

#### Baklofen:

Zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe. Wskazane jest monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi oraz w razie potrzeby dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.

#### Leki moczopędne nieoszczędzające potasu:

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, a zwłaszcza u osób z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, może wystąpić nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego na początku leczenia inhibitorem ACE. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia można zmniejszyć przez przerwanie przyjmowania leku moczopędnego, zwiększenie objętości płynów lub spożycie soli przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem małych, stopniowo zwiększanych dawek perindoprylu.

*W nadciśnieniu tętniczym*, gdy uprzednie leczenie moczopędne spowodowało zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, albo należy odstawić lek moczopędny przed rozpoczęciem stosowania inhibitora ACE, i po zakończeniu leczenia można ponownie zastosować leki moczopędne nieoszczędzające potasu, albo należy wprowadzić inhibitor ACE z zastosowaniem małych, stopniowo zwiększanych dawek leku.

*W zastoinowej niewydolności serca leczonej lekami moczopędnymi*, należy rozpoczynać leczenie inhibitorem ACE z zastosowaniem bardzo małych dawek, możliwie po zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu.

W każdym przypadku, w czasie pierwszych kilku tygodni leczenia inhibitorem ACE należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny).

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

Eplerenon lub spironolakton w dawkach od 12,5 mg do 50 mg na dobę z inhibitorem ACE w małych dawkach:

U pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca klasy II-IV (NYHA) z frakcją wyrzutową <40%, a wcześniej leczonych inhibitorami ACE i lekami moczopędnymi, istnieje ryzyko wystąpienia hiperkaliemii (potencjalnie śmiertelnej), szczególnie w przypadku nieprzestrzegania określonych zaleceń dotyczących tej kombinacji.

Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i leków moczopędnych oszczędzających potas, należy sprawdzić czy nie istnieje hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek.

Zaleca się ściśle monitorowanie nadmiaru potasu i kreatyniny we krwi na początku raz na tydzień w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.

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

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

#### Inhibitory mTOR i racekadotryl

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) i wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

#### 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.

#### 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.

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

U pacjentów jednocześnie przyjmujących gliptyny i inhibitory ACE istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego ze względu na zmniejszoną przez gliptyny aktywność peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4).

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

Peryndopryl można stosować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (stosowanym jako lek przeciwplatekowy), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami 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 zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

#### Sympatykomimetyki:

Produkty sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

#### Sole złota:

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

#### Ko-trimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem):

Pacjenci przyjmujący jednocześnie ko-trimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

### **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 w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe

o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE ze względu na ryzyko toksycznego działania na płód oraz, jeśli to konieczne, zastosować inną metodę leczenia.

Wiadomo, że narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje u ludzi toksyczne działanie na płód (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3). Następstwem małowodzia może być niedorozwój płuc płodu oraz deformacje kostne. W przypadku narażenia na inhibitory ACE od drugiego trymestru ciąży zaleca się przeprowadzenie badania ultrasonograficznego czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz także punkty 4.3 oraz 4.4).

#### ***Karmienie piersią***

Z uwagi na brak dostępnych informacji, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Stopress w okresie karmienia piersią. Wskazane jest zastosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych o ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie w odniesieniu do noworodków i wcześniaków.

#### ***Wpływ na płodność***

Brak wpływu na zdolności rozrodcze i płodność.

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

Peryndopryl nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem krwi, zwłaszcza na początku leczenia lub w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym.

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

### **4.8 Działania niepożądane**

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

Profil bezpieczeństwa stosowania peryndoprylu jest zgodny z profilem bezpieczeństwa inhibitorów ACE:

Najczęstsze działania niepożądane występujące po przyjęciu peryndoprylu zgłoszone podczas trwania badań klinicznych to:

zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia widzenia, szumy uszne, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcia, biegunka, zaburzenia smaku, niestrawność, nudności, wymioty, świąd, wysypka, skurcze mięśni i osłabienie.

#### **b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas stosowania peryndoprylu w trakcie badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu z przedstawioną poniżej częstością:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### ***Zaburzenia krwi i układu chłonnego:***

Niezbyt często: eozynofilia\*

Bardzo rzadko: agranulocytoza lub pancytopenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie hematokrytu, leukopenia / neutropenia, niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (patrz punkt 4.4), trombocytopenia

**Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:**

Niezbyt często: hipoglikemia (patrz punkt 4.4 i 4.5)\*, hiperkaliemia, odwracalna po odstawieniu (patrz punkt 4.4)\*, hiponatremia\*

**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

Niezbyt często: senność\*, omdlenia\*

**Zaburzenia oka:**

Często: zaburzenia widzenia

**Zaburzenia ucha i błędnika:**

Często: szumy uszne

**Zaburzenia serca:**

Niezbyt często: palpitacje\*, tachykardia\*

Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórnie do nasilenia niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)

**Zaburzenia naczyń:**

Często: niedociśnienie tętnicze w tym objawowe niedociśnienie tętnicze

Niezbyt często: zapalenie naczyń\*

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

Nieznana: objaw Raynauda

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

Często: kaszel, duszność

Niezbyt często: skurcz oskrzeli

Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc, nieżyt błony śluzowej nosa

**Zaburzenia żołądka i jelit:**

Często: nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcia

Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:**

Bardzo rzadko: cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

Często: wysypka, świąd

Niezbyt często: obrzęk twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4), reakcje nadwrażliwości na światło\*, pemfigoid\*, nadmierne pocenie się

Rzadko: nasilenie łuszczycy

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy

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

Często: skurcze mięśni

Niezbyt często: bóle stawów\*, bóle mięśni

**Zaburzenia nerek i dróg moczowych:**

Niezbyt często: niewydolność nerek

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek

***Zaburzenie układu rozrodczego i piersi:***

Niezbyt często: zaburzenia erekcji

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

Często: astenia

Niezbyt często: ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie\*, obrzęk obwodowy\*, gorączka

***Badania diagnostyczne:***

Niezbyt często: zwiększenie mocznika we krwi\*, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi\*

Rzadko: zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

***Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:***

Niezbyt często: upadki\*

\*Częstość określona na podstawie badań klinicznych, gdzie zdarzenia niepożądane odnotowano w raportach spontanicznych

***Badania kliniczne:***

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, niedociśnienia lub innego rodzaju reakcji nietolerancji w grupie przyjmujących peryndopryl niż w grupie placebo, odpowiednio: 6,0% (n=366) względem 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

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **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 0,9% roztworu NaCl. W razie wystąpienia niedociśnienia, pacjent powinien być umieszczony w pozycji jak we wstrząsie. Jeżeli odpowiednie leki są dostępne, należy rozważyć podanie angiotensyny II i (lub) katecholaminy we wlewie dożylnym. Peryndopryl można usunąć z krążenia ogólnego przez hemodializę (patrz punkt 4.4). W razie wystąpienia bradykardii opornej 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

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE;  
kod ATC: C09AA04

#### Mechanizm działania

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.

#### Działanie farmakodynamiczne

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 zmniejszanie 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*.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### ***Nadciśnienie tętnicze***

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nasilenia nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Powoduje zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, co prowadzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi. W następstwie tego zwiększa się obwodowy przepływ krwi, bez wpływu na częstość akcji serca.

Przepływ krwi przez nerki na ogół zwiększa się, natomiast wskaźnik przesączania kłębuszkowego zazwyczaj pozostaje niezmienny.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest maksymalne w okresie od 4 do 6 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Wielkość redukcji ciśnienia tętniczego w okresie najsłabszego działania leku do wielkości zmniejszenia ciśnienia tętniczego w okresie najsilniejszego działania leku wynosi około od 87% do 100%.

Zmniejszenie 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***

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie 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 peryndoprylu w dawce 2 mg pacjentom z niewydolnością serca łagodną do umiarkowanej, nie stwierdzono znamiennego zmniejszenia 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 do 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, produkty zmniejszające 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.

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

Peryndopryl jest prolekiem. 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.

Spżycie pokarmów zmniejsza konwersję do peryndoprylatu, a zatem również dostępność biologiczną leku. Z tego powodu peryndopryl należy stosować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

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

### Dystrybucja

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.

### Eliminacja

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

Po wielokrotnym podaniu, nie obserwuje się kumulacji peryndoprylu.

### Specjalne grupy pacjentów

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 punkty 4.2 oraz 4.4).



### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksykologicznych podczas podawania przewlekłego, 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.

Nie wykazano zmniejszenia płodności ani u samców, ani u samic szczurów.

Podczas długoterminowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Krospowidon (typ A)  
Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy  
Krzemionka hydrofobowa koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

Blistry z folii ACLAR/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Wielkość opakowania: 30 (3x10) tabletek.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA

ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Stopress 4 mg: Pozwolenie nr 14915

Stopress 8 mg: Pozwolenie nr 14916

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.11.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.01.2014 r.

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

17.07.2019 r.