

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Perindopril, 2 mg, tabletki

Perindopril, 4 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Perindopril, 2 mg

Każda tabletkę zawiera: 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletkę zawiera 36,14 mg laktozy jednowodnej.

Perindopril, 4 mg

Każda tabletkę zawiera: 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletkę zawiera 72,28 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

Perindopril, 2 mg, tabletki: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe.

Perindopril, 4 mg, tabletki: białe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki ze skośnie ściętymi brzegami z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta (patrz punkt 4.4) oraz w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego na leczenie.

Nadciśnienie tętnicze:

Peryndopryl można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami 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 dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, z niedoborem elektrolitów i wody, w stanie dekompensacji sercowej lub z ciężkim nadciśnieniem tętniczym) po podaniu dawki początkowej produktu może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. U tych pacjentów zaleca się dawkę początkową 2 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską.

Po miesiącu terapii, dawkę produktu można zwiększyć do 8 mg raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia peryndoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Dotyczy to części pacjentów, którzy jednocześnie byli leczeni lekami moczopędnymi.

W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności, ponieważ u tych pacjentów może występować hipowolemia i (lub) niedobór elektrolitów.

O ile jest to możliwe, należy przerwać stosowanie 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 oraz stężenie potasu w surowicy. Późniejsze dawkowanie peryndoprylu należy dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego na leczenie. Jeśli jest to konieczne, można ponownie zastosować lek moczopędny.

U pacjentów w wieku podeszłym, leczenie należy rozpoczynać od dawki 2 mg, którą po miesiącu można zwiększyć do 4 mg, a następnie do 8 mg, jeśli zaistnieje taka konieczność, w zależności od czynności nerek (patrz tabela poniżej).

#### Objawowa niewydolność serca:

Zaleca się, aby rozpoczynać leczenie peryndoprylem, który jest na ogół stosowany 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 chorych z ciężką niewydolnością serca oraz u innych osób zaliczanych do grupy wysokiego ryzyka (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub z predyspozycją do występowania zaburzeń elektrolitowych, pacjenci przyjmujący jednocześnie leki moczopędne i (lub) pacjenci przyjmujący leki rozszerzające naczynia) leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarską (patrz 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, np. pacjenci z zaburzeniami gospodarki elektrolitowej z hiponatremią lub bez, pacjenci z hipowolemią oraz pacjenci, u których stosowano intensywnie leczenie moczopędne, należy w miarę możliwości wyrównać te zaburzenia przed rozpoczęciem podawania peryndoprylu. Należy ściśle monitorować ciśnienie tętnicze, parametry czynności nerek i stężenie potasu w surowicy, zarówno przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem, jak i w jego trakcie (patrz punkt 4.4).

#### Stabilna choroba wieńcowa

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

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

#### Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek:

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinno opierać się na wartościach klirensu kreatyniny, jak przedstawiono w Tabeli 1 poniżej.

**Tabela 1:** Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

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

\*Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min. Pacjenci hemodializowani powinni przyjąć dawkę produktu po dializie.

#### Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności 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 przyjmowanie produktu Perindopril raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na peryndopryl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy związany ze stosowaniem inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) w wywiadzie.
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Perindopril z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Perindopril wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkty 4.4 i 4.5).
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan (patrz punkty 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 konwertazy angiotensyny mogą spowodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów ze zmniejszoną objętością osocza, np. w następstwie leczenia lekami moczopędnymi, stosowania diety ubogosodowej, dializy, biegunki lub wymiotów bądź też u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym zależnym od reniny (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, ze współistniejącą niewydolnością nerek lub bez, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Jego wystąpienie jest najbardziej prawdopodobne u chorych z wyższą klasą niewydolności serca, u których stosowane są duże dawki diuretyków pętlowych, u chorych z hiponatremią lub zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, należy ściśle kontrolować początkowy okres stosowania produktu oraz okres ustalania dawki produktu leczniczego (patrz punkty 4.2 i 4.8). Podobne zastrzeżenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub pacjentów z zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach. W razie konieczności należy podać dożylnie roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Przemijające niedociśnienia tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do dalszego podawania produktu. Zwykle można kontynuować podawanie produktu bez trudności, po podwyższeniu ciśnienia tętniczego krwi w następstwie zwiększenia objętości płynów.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub obniżonym ciśnieniem tętniczym krwi, po podaniu peryndoprylu może wystąpić dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego. Takie działanie produktu jest oczekiwane i zwykle nie stanowi przyczyny przerwania jego stosowania. W razie wystąpienia objawów niedociśnienia tętniczego może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania 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 lub mitralnej, kardiomiopatia przerostowa:

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

### Zaburzenia czynności nerek:

W przypadku zaburzeń 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 stężenia potasu i kreatyniny w surowicy stanowi część standardowego postępowania medycznego w odniesieniu do tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

U chorych z objawową niewydolnością serca niedociśnienie tętnicze po podaniu dawki początkowej inhibitorów ACE może prowadzić do dodatkowego zaburzenia czynności nerek. W takich przypadkach obserwowano wystąpienie ostrej niewydolności nerek, zwykle przemijającej.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki, którzy przyjmowali inhibitory ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy, zwykle przemijające po zakończeniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku współistnienia nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U tych pacjentów, leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarską, od małych dawek i ostrożnie zwiększać dawki. Jednoczesne podawanie leków moczopędnych może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia powyższych powikłań, dlatego też należy przerwać leczenie lekami moczopędnymi oraz należy monitorować parametry czynności nerek w ciągu pierwszych tygodni leczenia peryndoprylem.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie stwierdzono wcześniej występowania zwężenia naczyń nerkowych, dochodziło do zwiększenia stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy, na ogół niewielkiego i przemijającego, zwłaszcza, gdy peryndopryl był podawany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącym 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 chorych należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

#### Transplantacja nerki:

Nie ma doświadczenia w stosowaniu peryndoprylu u pacjentów, którym w ostatnim czasie przeszczepiono nerkę.

#### Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy:

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano rzadko przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, ust, 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 usta, zaburzenia ustępowały na ogół bez leczenia, chociaż podawanie leków przeciwhistaminowych było przydatne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może być śmiertelny. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani, co może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie, takie jak w stanach nagłych. Może ono obejmować podanie adrenalinę i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarską do chwili całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego spowodowanego stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny jest większa u pacjentów rasy czarnej w porównaniu do pacjentów innych ras. U chorych, 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).

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 punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racakadotrylu, 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 racakadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

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

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE rzadko stwierdzano reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu. Reakcji tych można uniknąć przerywając okresowo przyjmowanie inhibitorów ACE przed każdym zabiegiem aferezy.

#### Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego:

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadłem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów udawało się uniknąć omawianych reakcji poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE, jednak występowały ponownie po nieumyślnym zastosowaniu produktu.

#### Zaburzenia czynności wątroby:

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z występowaniem zespołu rozpoczynającego się żółtaczką cholestatyczną i postępującego do piorunującej martwicy wątroby, czasami prowadząc do śmierci. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których rozwinęła się żółtaczką lub zwiększyła aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitora ACE oraz rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

#### Neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość:

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano występowanie neutropenii (agranulocytozy), trombocytopenii i niedokrwistości. U chorych z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników sprzyjających rozwojowi powikłań, neutropenia występowała rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, osób leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub u pacjentów, u których powyższe stany współistnieją, szczególnie gdy uprzednio występowało zaburzenie czynności nerek. U niektórych takich pacjentów rozwijały się ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresowe oznaczenie liczby białych krwinek. Chorych należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji. Donoszono o sporadycznych przypadkach niedokrwistości hemolitycznej u osób z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

#### Grupy etniczne:

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu małej aktywności reninowej osocza, występującej w populacji rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### Kaszel:

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE może wystąpić suchy, uporczywy kaszel, który ustępuje bez leczenia po odstawieniu produktu. Kaszel wywołany stosowaniem inhibitora ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu.

#### Zabiegi chirurgiczne, znieczulenie:

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub znieczuleniu z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może blokować powstawanie angiotensyny II, wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Podawanie produktu należy przerwać na jeden dzień przed zabiegiem. W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego, które mogło rozwinąć się we wspomnianym mechanizmie, można skorygować je 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. Do grupy ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, osłabioną czynnością nerek, w wieku powyżej 70 lat, pacjenci z niekontrolowaną cukrzycą oraz pacjenci z dodatkowymi zaburzeniami, w szczególności odwodnieniem, ostrą dekompenzacją serca i kwasicią metaboliczną, a także pacjenci stosujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas lub inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy krwi (np. heparyny, trimetoprym lub kotrimoksazol będący substancją złożoną zawierającą trimetoprym/sulfametoksazol) a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny II.

Hiperkaliemia może być przyczyną ciężkich, czasami zagrażających życiu, zaburzeń rytmu serca. Leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny II należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy często kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

#### Pacjenci chorzy na cukrzycę:

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

#### Lit:

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

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

Ogólnie nie zaleca się stosowania peryndoprylu jednocześnie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, preparatami 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.

#### Ciąża i laktacja:

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Dopóki nie uzna się kontynuowanej terapii inhibitorem ACE za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa dotyczący stosowania w ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć alternatywną terapię (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Laktoza:

Tabletki Perindopril zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od 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, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprym. Skojarzone stosowanie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

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

###### Aliskiren

U pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami 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 jest przeciwwskazane 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.

###### Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ może zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

###### Aliskiren

U innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniami 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 pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z

antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego.

#### Estramustyna

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

#### Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

U pacjentów przyjmujących jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) może wystąpić zwiększone ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

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

Wprawdzie u pacjentów leczonych peryndoprylem stężenie potasu w surowicy pozostaje prawidłowe, jednak u niektórych pacjentów może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd), preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego nie zaleca się przyjmowania peryndoprylu w skojarzeniu z wyżej wymienionymi preparatami (patrz punkt 4.4). Gdy jednoczesne stosowanie peryndoprylu z tymi lekami jest wskazane z powodu stwierdzonej hipokaliemii, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca - patrz niżej.

#### Lit:

Podczas jednoczesnego stosowania litu oraz inhibitorów ACE obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz nasilenie jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać ryzyko toksycznego działania litu oraz nasilać i tak zwiększone ryzyko działania toksycznego litu spowodowane przyjmowaniem inhibitorów ACE. Nie zaleca się stosowania peryndoprylu z litem jednak jeżeli jednoczesne stosowanie tych leków jest konieczne należy często oznaczać stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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

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

Badania epidemiologiczne wskazują, 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 kontrolować ciśnienie tętnicze i w razie konieczności dostosować dawkowanie leku przeciwnadciśnieniowego.

##### Leki moczopędne nieoszczędzające potasu

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, szczególnie osoby z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, mogą być narażeni na nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie rozpoczynania 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 zwiększonymi dawkami peryndoprylu. *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 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 zakończony 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

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

#### Leki mogące zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie racekadotrylu, inhibitorów mTOR i wildagliptyny może zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Wiadomo, że inhibitory ACE (np. peryndopryl) mogą powodować obrzęk naczynioruchowy. To ryzyko może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania racekadotrylu (lek stosowany w ostrej biegunce).

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

##### Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne

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

##### 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/ środki znieczulające

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

### Leki działające sympatykomimetycznie

Leki działające sympatykomimetycznie 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).

### 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 ciąży i laktację**

### Ciąża

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

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

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

### Laktacja

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

### Płodność

Nie obserwowano wpływu na rozrodczość lub płodność.

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

Perindoprol 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 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 przedstawiony w tabeli

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

- bardzo często (>1/10)
- często (>1/100, <1/10)
- niezbyt często (>1/1000, <1/100)
- rzadko (>1/10 000, <1/1000)
- bardzo rzadko (<1/10 000), włączając pojedyncze przypadki
- nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Niezbyt często: eozynofilia

Bardzo rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, małopłytkowość, leukopenię/ neutropenię, agranulocytoza lub pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (patrz punkty 4.4)

##### *Zaburzenia endokrynologiczne:*

Rzadko: zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

##### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:*

Niezbyt często\*: hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5), hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4), hiponatremia

##### *Zaburzenia psychiczne:*

Niezbyt często: zaburzenia nastroju, zaburzenia snu, depresja

##### *Zaburzenia układu nerwowego:*

Często: ból głowy, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezja

Niezbyt często\*: senność, omdlenia

Bardzo rzadko: stan splątania

##### *Zaburzenia oka:*

Często: zaburzenia widzenia

##### *Zaburzenia ucha i błędnika:*

Często: szumy uszne

*Zaburzenia serca:*

Niezbyt często\*: palpacje, tachykardia

Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa (patrz punkt 4.4), zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)

*Zaburzenia naczyniowe:*

Często: niedociśnienie tętnicze (objawy związane z niedociśnieniem tętniczym)

Niezbyt często\*: zapalenie naczyń krwionośnych

Rzadko: nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi

Bardzo rzadko: udar, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)

Częstość nieznana: objaw Raynauda

*Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Często: kaszel, duszność

Niezbyt często: skurcz oskrzeli

Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie błony śluzowej nosa

*Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:*

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

Niezbyt często: suchość w jamie ustnej

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:*

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

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Często: wysypka, świąd

Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, ust, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4), nadmierne pocenie się

Niezbyt często\*: nadwrażliwość na światło, pemfigoid

Rzadko\*: zaostrenie łuszczycy

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:*

Często: kurcze mięśni

Niezbyt często\*: ból stawów, ból mięśni

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych:*

Niezbyt często: niewydolność nerek

Rzadko: bezmocz lub skąpomocz, ostra niewydolność nerek

*Zaburzenia 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 stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Rzadko: zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

*Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:*

Niezbyt często\*: upadki

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

#### *Badania kliniczne*

W okresie randomizacji badania EUROPA, odnotowano wyłącznie poważne zdarzenia niepożądane. Występowały one u małej liczby pacjentów: u 16 (0,3%) na 6122 pacjentów otrzymujących peryndopryl i 12 (0,2%) na 6107 pacjentów w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów leczonych peryndoprylem, niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3 pacjentów, nagłe zatrzymanie krążenia u 1 pacjenta. Większa liczba pacjentów zrezygnowała z badania z powodu kaszlu, niedociśnienia tętniczego lub innego rodzaju nietolerancji w grupie przyjmującej peryndopryl niż w grupie przyjmującej 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, fax: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Dostępne dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie tętnicze, wstrząs, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel. W przypadku przedawkowania zaleca się dożylnie podanie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9). W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach. Jeżeli odpowiednie leki są dostępne, należy również rozważyć podanie angiotensyny II i (lub) katecholamin we wlewie dożylnym. Peryndopryl może być usuwany z krążenia ogólnego poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia odpornej na leczenie bradykardii, zalecane jest zastosowanie elektrostymulacji serca. Parametry podstawowych czynności życiowych, stężenie elektrolitów oraz stężenie kreatyniny należy monitorować w sposób ciągły.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina – angiotensyna, inhibitory ACE  
Kod ATC: C09A A04

#### Mechanizm działania

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II (konwertaza angiotensyny – ACE). Konwertaza angiotensyny jest kinazą, egzopetydazą przekształcającą angiotensynę I do angiotensyny II będącej czynnikiem powodującym skurcz naczyń krwionośnych oraz rozkładającą bradykininę – substancję rozszerzającą naczynia do nieczynnych heptapeptydów. Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego związanego z uwalnianiem reniny) i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Inaktywacja

enzymu rozkładającego bradykininę przez inhibitory ACE powoduje także zwiększenia aktywności systemowych i tkankowych układów kalikreinowo- kininowych (i przez to także aktywacje układu prostaglandyn). Możliwe jest, że ten mechanizm bierze udział w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi oraz częściowo warunkuje występowanie niektórych działań niepożądanych (np. kaszel). Peryndopryl działa za pośrednictwem czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity nie wykazują aktywności hamującej ACE *in vitro*.

### Działanie farmakodynamiczne

#### *Nadciśnienie tętnicze*

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: lekkim, umiarkowanym i ciężkim; powoduje obniżenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, zarówno w pozycji leżącej i stojącej. Peryndopryl zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, co powoduje obniżenie ciśnienia krwi, a w konsekwencji zwiększenie przepływu obwodowego, bez wpływu na częstość pracy serca.

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

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po upływie od 4 do 6 godzin po podaniu pojedynczej dawki i utrzymuje się co najmniej przez 24 godziny: stosunek procentowy wielkości redukcji ciśnienia tętniczego w okresie najsłabszego działania leku do wielkości obniżenia ciśnienia tętniczego w okresie najsilniejszego działania leku wynosi około od 87% do 100%.

Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi następuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, normalizacja wartości ciśnienia tętniczego jest osiągana w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez wystąpienia oznak tachyfilaksji.

Odstawienie produktu nie prowadzi do efektów „z odbicia”.

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

Potwierdzono, że u ludzi peryndopryl wywiera działanie rozszerzające naczynia. Zwiększa on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza stosunek grubości warstwy środkowej do światła w małych tętnicach.

Terapia skojarzona z tiazydowymi lekami moczopędnymi wykazuje działanie synergiczne typu addycyjnego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i tiazydowego leku moczopędnego zmniejsza ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywoływanej przez leczenie lekiem moczopędnym.

#### *Niewydolność serca*

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego. Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały następujące działania produktu:

- zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory,
- zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego,
- zwiększenie pojemności minutowej oraz poprawę indeksu sercowego.

W badaniach porównawczych po pierwszym podaniu dawki początkowej 2 mg peryndoprylu u pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością serca nie stwierdzono znamiennego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z placebo.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

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

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

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

Większość pacjentów otrzymywała badany lek dodatkowo do leczenia konwencjonalnego zawierającego leki przeciwpłytkowe, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki. Główne kryterium skuteczności stanowiło połączenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, oraz zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem i (lub) zatrzymań akcji serca zakończonych skuteczną resuscytacją. Leczenie z zastosowaniem 8 mg peryndoprylu z tert-butylaminą (równoważne z 10 mg peryndoprylu z arginina) raz na dobę, spowodowało znamienne zmniejszenie całkowitej częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka o 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p <0,001).

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

### 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.

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 i metabolizm

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

Około 20% całkowitej ilości wchłoniętego peryndoprylu jest przekształcana w peryndoprylat, czynny metabolit. Oprócz czynnego peryndoprylatu, który jest czynny farmakodynamicznie, peryndopryl jest metabolizowany do pięciu innych metabolitów, które nie są czynne.

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

### Dystrybucja

Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę. Maksymalne stężenie peryndoprylatu jest osiągnięte w ciągu 3 do 4 godzin.

Pokarm zmniejsza przemianę peryndoprylu w peryndoprylat i w związku z tym jego biodostępność. Z tego powodu peryndopryl należy przyjmować doustnie w dawce pojedynczej raz na dobę, przed porannym posiłkiem.

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg mc. Stopień związania z białkami jest mały (frakcja związana peryndoprylatu z konwertazą angiotensyny wynosi mniej niż 30%). Stopień wiązania z białkami zależy od stężenia w osoczu.

### Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany z moczem i 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 ustala się w ciągu 4 dni.

Nie obserwowano kumulacji peryndoprylu w organizmie podczas wielokrotnego podawania.

### 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 niewydolności (klirens kreatyniny).

Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 ml/min.

Farmakokinetyka peryndoprylu jest zmieniona u pacjentów z marskością wątroby; klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Niemniej jednak powstająca ilość peryndoprylatu jest zmniejszona i nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu.

## 5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

W badaniach toksyczności podczas podawania długotrwałego, doustnie na szczurach i małpach, narządem docelowym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.

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

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (u szczurów, myszy, królików i małp) nie wykazały działania embriotoksycznego ani teratogennego. Niemniej jednak wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny jako grupa leków powodują działania niepożądane w późnej fazie rozwoju płodu. U

gryzoni i królików, działania takie powodowały śmierć płodu i wrodzone wady rozwojowe (zmiany w nerkach), jak również zwiększenie śmiertelności przed- i pourodzeniowej. Nie zaobserwowano działania karcynogennego w długoterminowych badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Sodu wodorowęglan  
Krzemionka koloidalna (bezwodna)  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

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

Blistry PVC/PE/PVDC/AL w tekturowym pudełku.  
Opakowania po 30, 60 lub 90 tabletek.  
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

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

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

Perindopril, 2 mg tabletki: 12304  
Perindopril, 4 mg tabletki: 12305

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.07.2006 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2011 r.

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