

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prenessa Q-Tab, 4 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Prenessa Q-Tab, 8 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Prenessa Q-Tab, 4 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*), co odpowiada 3,338 mg peryndoprylu.

Prenessa Q-Tab, 8 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*), co odpowiada 6,676 mg peryndoprylu.

Substancje pomocnicza o znanym działaniu: aspartam, sorbitol

Prenessa Q-Tab, 4 mg: każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 0,75 mg aspartamu (E 951) i 0,0232 mg sorbitolu (E 420).

Prenessa Q-Tab, 8 mg: każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 1,50 mg aspartamu (E 951) i 0,0464 mg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Prenessa Q-Tab, 4 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

białe do prawie białych, okrągłe (średnica 6 mm), lekko dwuwypukłe tabletki ze skośnie ściętymi krawędziami

Prenessa Q-Tab, 8 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

białe do prawie białych, okrągłe (średnica 7,5 mm), lekko dwuwypukłe tabletki ze skośnie ściętymi krawędziami

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Stabilna choroba wieńcowa

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Nadciśnienie tętnicze

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

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

U pacjentów ze wzmożoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem elektrolitów i (lub) zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej, niewyrównaną niewydolnością serca lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może dochodzić do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U takich pacjentów zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym. Dawki 2 mg nie można uzyskać z tego produktu leczniczego; należy zastosować inną postać farmaceutyczną np. 2 mg peryndoprylu w postaci tabletek.

Po miesiącu leczenia dawkę dobową produktu leczniczego można zwiększyć do 8 mg, podawanych raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia peryndoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie u pacjentów jednocześnie leczonych lekami moczopędnymi. Z tego względu zalecane jest zachowanie ostrożności, gdyż u tych pacjentów mogą występować niedobór elektrolitów i (lub) zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej.

Jeżeli jest to możliwe, leczenie lekami moczopędnymi należy przerwać na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać stosowania leków moczopędnych, leczenie peryndoprylem należy rozpoczynać od dawki 2 mg. Dawki 2 mg nie można uzyskać z tego produktu leczniczego, należy zastosować inną postać farmaceutyczną np. 2 mg peryndoprylu w postaci tabletek.

Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy krwi. Dalsze dawkowanie peryndoprylu powinno być dostosowane do zmian wartości ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na leczenie. Jeżeli jest to konieczne, można powrócić do podawania leków moczopędnych.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki 2 mg (dawki 2 mg nie można uzyskać z tego produktu leczniczego, należy zastosować inną postać farmaceutyczną np. 2 mg peryndoprylu w postaci tabletek), którą można stopniowo zwiększać do 4 mg po miesiącu leczenia, a następnie, w razie konieczności, do 8 mg, w zależności od czynności nerek (patrz tabela poniżej).

Stabilna choroba wieńcowa

Leczenie peryndoprylem należy rozpocząć od dawki 4 mg podawanej raz na dobę przez dwa tygodnie, a następnie zwiększyć dawkę do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek i tolerancji dawki 4 mg.

Pacjenci w wieku podeszłym powinni otrzymać produkt leczniczy w dawce 2 mg raz na dobę przez tydzień (dawki 2 mg nie można uzyskać z tego produktu leczniczego, należy zastosować inną postać farmaceutyczną np. 2 mg peryndoprylu w postaci tabletek), następnie 4 mg przez kolejny tydzień, przed zwiększeniem dawki do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek (patrz tabela 1 „Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek”). Zwiększanie dawki jest dopuszczalne jedynie u pacjentów dobrze tolerujących produkt leczniczy w poprzednio stosowanej (mniejszej) dawce.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować do klirensu kreatyniny, tak jak to wyszczególniono w poniższej tabeli 1:

Tabela 1. Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka zalecana
$Cl_{kr} \geq 60$	4 mg na dobę

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Dlatego stosowanie u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

Sposób podawania

Podanie doustne

Zaleca się stosowanie produktu leczniczego Prenessa Q-Tab raz na dobę, rano przed posiłkiem.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej produktu leczniczego Prenessa Q-Tab należy umieścić na języku, gdzie ulegnie szybkiemu rozpadowi pod wpływem śliny i będzie mogła być z łatwością połknięta. Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej można połknąć popijając płynem lub bez popijania. Usunięcie nienaruszonej tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej z ust jest trudne. Ponieważ tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest krucha, należy ją przyjąć zaraz po wyjęciu jej z blistra.

Produkt leczniczy Prenessa Q-Tab w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może być stosowany u pacjentów mających problemy z przełykaniem, zamiast peryndoprylu w postaci tabletek (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub inny inhibitor ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Zaburzenia czynności nerek z klirensesem kreatyniny ≤ 60 ml/min.
- Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z sakubityrem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Prenessa Q-Tab wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubityrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5);
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stabilna choroba wieńcowa

W przypadku wystąpienia epizodu niestabilnej dławicy piersiowej (niezależnie od jego nasilenia) podczas pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem, należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści i ryzyka, przed kontynuacją leczenia.

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Obserwowane jest częściej u pacjentów odwodnionych, na przykład z powodu stosowania leków moczopędnych,

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

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć w pozycji leżącej na plecach i, jeżeli jest to konieczne, podać we wlewie dożylnym 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu. Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza stosowania kolejnych dawek, co zazwyczaj nie sprawia trudności, gdy ciśnienie tętnicze krwi zwiększy się wraz ze zwiększeniem objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu peryndoprylu. Takiego działania należy się spodziewać i zwykle nie jest ono wskazaniem do przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie peryndoprylu.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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

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

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle ustępujące po przerwaniu podawania leku. Szczególnie dotyczy to pacjentów z niewydolnością nerek. W sytuacji, kiedy równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek jest zwiększone. U takich pacjentów, leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza, od małych

dawkę i ostrożnie je zwiększać. Ze względu na fakt, że leczenie lekami moczopędnymi może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia tych stanów, należy przerwać ich podawanie i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia peryndoprylem.

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

Pacjenci poddawani hemodializoterapii

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

Stan po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania peryndoprylu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Reakcje nadwrażliwości i (lub) obrzęk naczynioruchowy

Opisywano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8). Może on wystąpić na każdym etapie leczenia. W takich przypadkach należy bezzwłocznie przerwać podawanie peryndoprylu i wdrożyć odpowiedni nadzór medyczny, do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęk ograniczony do twarzy i warg zwykle ustępuje samoistnie bez leczenia. Leki przeciwhistaminowe mogą być przydatne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy obejmujący krtąń może prowadzić do zgonu. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtąń może powodować zamknięcie dróg oddechowych. Należy natychmiast zastosować leczenie przewidziane w stanach nagłych. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent wymaga ścisłego nadzoru lekarskiego do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

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

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 obrzęku 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 perindoprylu. Nie rozpoczynać leczenia perindoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez)

(patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

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

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Neutropenia i (lub) agranulocytoza i (lub) małopłytkowość i (lub) niedokrwistość

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

Rasa

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

Kaszel

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

Zabiegi chirurgiczne i (lub) znieczulenie ogólne

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

Hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka hiperkaliemii to niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70), cukrzyca; współistnienie zdarzeń, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas lub pacjenci przyjmujący inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy krwi (np. heparyna, trimetoprym lub, kotrimoskazol zwany też trimetoprimem/sulfametoksazolem a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyn). Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może być przyczyną poważnej, a czasami śmiertelnej arytmii. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z częstą kontrolą stężenia z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych preparatów uznaje się za uzasadnione, powinny być one stosowane ostrożnie z częstą kontrolą stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

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

Lit

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

Leki oszczędzające potas, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas

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

Pierwotny aldosteronizm

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

Ciąża

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

Aspartam (E 951)

Ten produkt leczniczy zawiera aspartam (E 951). Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

Sorbitol (E 420)

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (E 420).

Należy wziąć pod uwagę addytywny efekt jednoczesnego podawania produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz spożycie sorbitolu (lub fruktozy) w diecie.

Zawartość sorbitolu w produktach leczniczych do stosowania doustnego może wpływać na biodostępność innych produktów leczniczych stosowanych doustnie w tym samym czasie.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Leki wywołujące hiperkaliemię

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

Jednoczesne stosowanie leków przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Aliskiren

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

Pozaustrojowe metody leczenia

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

Sakubitryl/Walsartan

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

Jednoczesne stosowanie leków niezalecane (patrz punkt 4.4)

Aliskiren

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

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II

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

Estramustyna

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

Racekadotryl

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

Inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)

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

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

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

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

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych perindoprilem może wystąpić hiperkaliemia (potencjalnie zakończona zgonem) szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek (nasilający efekt hiperkaliemiczny). Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając perindopril 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 perindoprilem 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.

W celu zastosowania spironolaktonu w niewydolności serca, patrz poniżej.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Nie zaleca się stosowania peryndoprylu z litem, jednak gdy jest to konieczne, należy często kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie leków wymagające szczególnej ostrożności

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące)

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

Baklofen

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

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu

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

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

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

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)

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

Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkalemia 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 $\geq 3\text{g/dobę}$

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

Jednoczesne stosowanie leków wymagające pewnej ostrożności

Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne

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

Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna)

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

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, leki znieczulające

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

Leki sympatykomimetyczne

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Złoto

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

Cyklosporyna

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

Heparyna

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania peryndoprylu w czasie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania jego w tym okresie. Zaleca się zastosowanie innego leku przeciwnadciśnieniowego o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w okresie karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Płodność

Nie obserwowano wpływu na rozrodczość lub płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa peryndoprylu jest zgodny z profilem bezpieczeństwa inhibitorów ACE: najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz obserwowane po zastosowaniu peryndoprylu to: zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia widzenia, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból

brzucha, zaparcie, biegunka, zaburzenie smaku, niestrawność, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i osłabienie.

b. Wykaz działań niepożądanych przedstawiono poniżej

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

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*
	Agranulocytoza lub pancytopenia	Bardzo rzadko
	Leukopenia/neutropenia	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość	Bardzo rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często*
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*
	Hiponatremia	Niezbyt często*
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia nastroju	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często
	Depresja	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
	Ból głowy	Często
	Parestezje	Często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często
	Senność	Niezbyt często*
	Omdlenie	Niezbyt często*
	Splątanie	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często*
	Tachykardia	Niezbyt często*
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Zaburzenia rytmu serca	Bardzo rzadko
	Zawał serca, prawdopodobnie	Bardzo rzadko

	wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie (i objawy związane z niedociśnieniem)	Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*
	Nagle zaczerwienienie twarzy i szyi	Rzadko
	Udar, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Objaw Raynauda	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
	Duszność	Często
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często
	Zaparcia	Często
	Biegunka	Często
	Zaburzenia smaku	Często
	Niestrawność	Często
	Nudności	Często
	Wymioty	Często
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	
Zapalenie wątroby i dróg żółciowych	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Wysypka	Często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*
	Pemfigoid	Niezbyt często*
	Nadmierne pocenie się	Niezbyt często*
	Zaostrzenie łuszczycy	Rzadko
	Rumień wielopostaciowy	Niezbyt często*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często
	Ból stawów	Niezbyt często*
	Ból mięśni	Niezbyt często*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	Niezbyt często
	Bezmocz lub skąpomocz	Rzadko
	Ostra niewydolność nerek	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
	Astenia	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*

	Gorączka	Niezbyt często*
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	Niezbyt często*

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

Badania kliniczne

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

U pacjentów leczonych peryndoprylem, niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3 pacjentów i nagłe zatrzymanie akcji serca u 1 pacjenta. W grupie otrzymującej peryndopryl, więcej pacjentów zostało wyłączonych z badania z powodu kaszlu, niedociśnienia czy innych objawów nietolerancji niż w grupie otrzymującej placebo, odpowiednio 6,0% (n=366) vs 2,1% (n=129).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie przy przedawkowaniu

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory ACE, preparaty proste.

Kod ATC: C09AA04.

Mechanizm działania

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II (ang. Angiotensin Converting Enzym - ACE). Enzym przekształcający lub kinaza jest egzoptydazą umożliwiającą przekształcenie angiotensyny I do działającej kurcząco na naczynia angiotensyny II oraz powodującą rozkład rozszerzającej naczynia bradykininy do nieczynnych heptapeptydów. Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego regulującego wydzielanie reniny) i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ enzym konwertujący angiotensynę inaktywuje bradykininę, zahamowanie aktywności enzymu konwertującego powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe jest, że ten mechanizm odpowiada za obniżanie ciśnienia tętniczego krwi oraz jest częściowo odpowiedzialny za określone działanie niepożądane (np. kaszel).

Peryndopryl działa przez czynny metabolit, peryndoprylat. Pozostałe metabolity nie wykazują *in vitro* działania hamującego aktywność ACE.

Działania farmakodynamiczne

Nadciśnienie tętnicze

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

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

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje pomiędzy 4 i 6 godziną po podaniu pojedynczej dawki i utrzymuje się przynajmniej przez 24 godziny: wielkość redukcji ciśnienia tętniczego w okresie najsłabszego działania leku do wielkości obniżenia ciśnienia tętniczego w okresie najsilniejszego działania leku wynosi około od 87% do 100%.

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

Przerwanie leczenia nie powoduje efektu z odbicia.

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

Właściwości rozszerzające naczynia potwierdzono u ludzi. Peryndopryl poprawia elastyczność dużych tętnic i zmniejsza stosunek grubości mięśniówki do średnicy światła w małych tętnicach.

Terapia skojarzona z tiazydowymi lekami moczopędnymi wykazuje działanie synergiczne typu addycyjnego. Skojarzenie inhibitorów ACE z tiazydami zmniejsza również ryzyko hipokaliemii wywoływanej przez leki moczopędne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

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

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

Badana populacja miała potwierdzoną chorobę wieńcową bez objawów klinicznych niewydolności serca. Pacjenci po zawale serca i (lub) rewaskularyzacji naczyń wieńcowych stanowili 90% populacji.

U większości pacjentów badany lek był dodawany do standardowej terapii obejmującej leki przeciwpłytkowe, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki. Głównymi kryteriami oceny była śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawały serca niezakończone zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca ze skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem w dawce 8 mg raz na dobę powodowało znaczące zmniejszenie całkowitego ryzyka w głównym punkcie końcowym o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka o 20%, 95%CI [9,4;28,6] - $p < 0,001$).

U pacjentów z zawałem serca i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie, w porównaniu do placebo obserwowano bezwzględne zmniejszenie pierwszorzędnego punktu końcowego o 2,2%, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka względnego (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 m², pacjenci otrzymywali peryndopryl w średniej dawce 0,07 mg/kg mc. Dawki były indywidualnie dostosowywane do profilu pacjenta i odpowiedzi ciśnienia tętniczego do maksymalnej dawki 0,135 mg/kg mc./dobę.

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

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

Bezpieczeństwo stosowania było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa peryndoprylu.

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

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nefropathy 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

Produkt leczniczy Prenessa Q-Tab w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważny z peryndoprylem w postaci tabletek; wykazuje taką samą szybkość i zakres wchłaniania. Produkt leczniczy Prenessa Q-Tab w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może być stosowany jako alternatywa dla peryndoprylu w postaci tabletek.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, peryndopryl wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenie w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Metabolizm

Peryndopryl jest prolekiem. Dwadzieścia siedem procent całkowitej ilości podanego peryndoprylu jest przekształcane w peryndoprylat, czynny metabolit. Ponadto, oprócz czynnego peryndoprylatu, tworzy się pięć nieczynnych metabolitów peryndoprylu. Maksymalne stężenie peryndoprylatu jest osiągnięte w ciągu 3 do 4 godzin.

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

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Stopień wiązania z białkami wynosi 20% (głównie z konwertazą angiotensyny), ale jest zależny od stężenia.

Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany z moczem; końcowy okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 17 godzin, stanu stacjonarny osiągnięty jest w ciągu 4 dni.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

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 zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować do klirensu kreatyniny. Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

Nie zaobserwowano działania karcynogennego w długoterminowych badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia chlorek sześciowodny
Hypromeloza 6cP
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Sodu wodorowęglan
Mannitol (E 421)
Aspartam (E 951)
Taumatyna 10% (E 957)
Krospowidon (Typ A)
Sodu stearylofumarany
Aromat mięty pieprzowej (zawiera sorbitol (E 420))
Aromat mięty kędzierzawej

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер otwierany z folii zgrzewanej na zimno OPA/Aluminium/PVC/PET/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowania: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 lub 100 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

4 mg: pozwolenie nr 20465

8 mg: pozwolenie nr 20466

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.08.2012 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 16.07.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.11.2021