

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Perindopril Krka, 4 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*), co odpowiada 3,338 mg peryndoprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką zawiera 60,4 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Białe do prawie białych, owalne (długość: 8,5 mm, grubość: 2,5-3,9 mm), lekko dwuwypukłe tabletki ze skośnie ściętymi krawędziami i z rowkiem podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze:

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca:

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Stabilna choroba wieńcowa:

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy ustalać indywidualnie w zależności od stanu pacjenta i uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Nadciśnienie tętnicze:

Peryndopryl można podawać 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, podawana raz na dobę, rano.

U pacjentów ze wzmożoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem elektrolitów i (lub) zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej, niewyrównaną niewydolnością serca lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może dochodzić do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki

początkowej. U takich pacjentów zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym.

Po miesiącu leczenia 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 może 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. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy krwi. Dalsze dawkowanie peryndoprylu należy dostosować do uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego w reakcji na leczenie. Jeżeli jest to konieczne, można powrócić do podawania leków moczopędnych.

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

#### Objawowa niewydolność serca:

Zaleca się rozpoczynanie leczenia peryndoprylem, zazwyczaj stosowanym w skojarzeniu z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu i (lub) digoksyną i (lub) beta-adrenolitykami, pod ścisłą kontrolą lekarską, od zalecanej dawki początkowej 2 mg, przyjmowanej rano. Jeżeli ta dawka jest dobrze tolerowana, może zostać zwiększona o 2 mg, nie wcześniej niż po 2 tygodniach, do 4 mg raz na dobę.

Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji klinicznej danego pacjenta.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub u innych pacjentów z grupy dużego ryzyka (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek oraz ze skłonnością do zaburzeń elektrolitowych, pacjenci leczeni jednocześnie lekami moczopędnymi i (lub) lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne) leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z dużym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego, np. pacjenci z niedoborem elektrolitów z lub bez hiponatremii, pacjenci odwodnieni lub pacjenci intensywnie leczeni lekami moczopędnymi należy wyrównać te zaburzenia, jeśli jest to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia peryndoprylem. Ciśnienie krwi, czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy powinny być uważnie kontrolowane zarówno przed, jak i podczas leczenia peryndoprylem (patrz punkt 4.4).

#### 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, pod warunkiem, że dawka 4 mg jest dobrze tolerowana.

Pacjentom w podeszłym wieku należy podawać 2 mg raz na dobę przez pierwszy tydzień, 4 mg raz na dobę przez kolejny tydzień, następnie zwiększyć dawkę do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek (patrz tabela 1 „Dostosowanie dawkowania w zaburzeniach czynności nerek”).

Dawkę można zwiększyć wyłącznie, jeśli wcześniejsza (mniejsza) dawka jest dobrze tolerowana.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

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

Tabela 1: Dostosowanie dawkowania w zaburzeniach czynności nerek.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka zalecana
Clkr $\geq$ 60	4 mg na dobę
30 < Clkr < 60	2 mg na dobę
15 < Clkr < 30	2 mg co drugi dzień

Pacjenci poddawani hemodializie*, Cl <sub>kr</sub> <15	2 mg w dniu dializy
--	---------------------

\*Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min. U pacjentów hemodializowanych dawkę należy podać po dializie.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Dotychczas nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania peryndoprylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania, dlatego też stosowanie u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

### Sposób podawania

#### *Podanie doustne*

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inny inhibitor ACE lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE (patrz punkt 4.4).
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Perindopril Krka z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, 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 Krka wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5);
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedną 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 do ryzyka przed kontynuacją leczenia.

#### Niedociśnienie tętnicze:

Inhibitory ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, na przykład z powodu stosowania leków moczopędnych, ograniczenia sodu w diecie, dializoterapii, występowania biegunki lub wymiotów albo u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). Objawowe niedociśnienie tętnicze obserwowano u pacjentów z objawową niewydolnością serca, z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez. Najczęściej występuje ono u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, na którą wskazuje stosowanie dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremia lub zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia i dostosowywanie dawki leku wymagają ścisłego nadzoru medycznego (patrz punkty 4.2 i 4.8). Podobne uwagi dotyczą pacjentów z chorobą

niedokrwinną serca lub chorobami naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może prowadzić do wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

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

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

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):

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 aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa:

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

#### Zaburzenia czynności nerek:

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

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

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej 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. Jeśli jednocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek jest zwiększone. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza, od małych dawek i ostrożnie je zwiększać. Ponieważ 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 występującej wcześniej choroby naczyń nerkowych, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle nieznaczne 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 dializoterapii 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 po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

#### Reakcje nadwrażliwości/ obrzęk naczynioruchowy:

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem opisywano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Może on wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy bezzwłocznie przerwać podawanie peryndoprylu i wdrożyć odpowiedni nadzór medyczny, do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęk ograniczony do twarzy i warg zwykle ustępuje samoistnie bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe pomagają w złagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może zakończyć się zgonem. W przypadku obrzęku języka, głośni lub krtani, mogącego powodować niedrożność 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 występował ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez), w niektórych przypadkach nie wystąpił wcześniej obrzęk naczynioruchowy twarzy, a aktywność C-1 esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano w badaniu tomograficznym lub ultrasonograficznym jamy brzusznej albo w trakcie zabiegu chirurgicznego, a objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których występuje ból brzucha.

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

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

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

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE rzadko występują zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z zastosowaniem

siarczanu dekstranu. Czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdym zabiegiem aferezy pozwala na uniknięcie tych reakcji.

#### Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania:

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

#### Zaburzenia czynności wątroby:

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

#### Neutropenia/ agranulocytoza/ małopłytkowość/ niedokrwistość:

Neutropenia, agranulocytoza, 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, aby 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 u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### Kaszel:

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

#### Zabiegi chirurgiczne, znieczulenie ogólne:

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu lekami powodującymi niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może blokować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania 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.

#### Stężenie potasu w surowicy:

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), niekontrolowana cukrzyca; stany współistniejące, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja serca, kwasica metaboliczna, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas; lub pacjenci przyjmujący inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy krwi (np. heparyna, trimetoprym lub kotrimoksazol zwany też

trimetoprymem/sulfametoksazolem) a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Hiperkaliemia może być przyczyną poważnej arytmii mogącej czasami prowadzić do śmierci. Leki moczopędne oszczędzające potas, antagoniści receptora angiotensyny i wyżej wymienione leki należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

#### Pacjenci z cukrzycą:

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

#### Lit:

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

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

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

#### Pierwotny aldosteronizm

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

#### Laktoza:

Produkt leczniczy Perindopril Krka zawiera laktozę (w postaci laktozy jednowodnej). Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### Ciąża:

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest konieczna, 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 alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

### **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, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprym, kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol). Skojarzone stosowanie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

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

#### Aliskiren:

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

#### Pozaustrojowe metody leczenia

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

#### Sakubitryl/Walsartan:

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

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

#### Aliskiren:

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

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

Istnieją doniesienia w literaturze, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem 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 (trimetoprym/sulfametoksazol):

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

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

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

Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca, patrz poniżej.



#### Lit:

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Nie jest zalecane stosowanie 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 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 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 monitorować 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 prowadzącej do zgonu, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu. Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia i zaburzenie czynności nerek. Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwas acetylosalicylowy w zakresie dawek działających przeciwzapalnie, inhibitory COX-2 i niewybiórcze 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. Takie skojarzenie należy stosować ostrożnie, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo.

#### Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego:

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

#### ***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.

#### 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 (patrz punkt 4.4).

#### Leki sympatykomimetyczne:

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

#### Złoto:

Reakcje podobne jak po podaniu azotanów (objawy to nagłe 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 nieznacznego zwiększenia ryzyka. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić terapię na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli to właściwe, należy rozpocząć leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Narażenie na inhibitor ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie 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 jego stosowania w tym okresie. Zaleca się zastosowanie alternatywnej terapii przeciwnadciśnieniowej o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w okresie karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

#### Płodność

Nie obserwowano wpływu na rozrodczość lub płodność.

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

Peryndopryl nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ 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

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową oraz częstością występowania (liczba pacjentów, u których mogą wystąpić działania niepożądane), którą zdefiniowano następująco:

- 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)
- 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.

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

Niezbyt często: eozynofilia

Bardzo rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, małopłytkowość, leukopenia/neutropenia, 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, parestezje

Niezbyt często\*: senność, omdlenia

Bardzo rzadko: stan splątania

*Zaburzenia oka:*

Często: zaburzenia widzenia

*Zaburzenia ucha i błędnika:*

Często: szum uszny

*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 szyi i twarzy

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

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 żołądka i jelit:*

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

Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:*

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

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Często: wysypka, świąd

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

Niezbyt często\*: nadwrażliwość na światło, pemfigoid

Rzadko: zaostrzenie 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/skapomocz, 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, graczka

#### *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:*

Podczas randomizowanej fazy badania EUROPA, zgłaszano występowanie jedynie ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 16 (0,3%) z 6122 pacjentów otrzymujących peryndopryl i 12 (0,2%) z 6107 pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych peryndoprylem, niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 pacjentów, obrzęk naczynioruchowy u 3 pacjentów, nagłe zatrzymanie akcji serca u 1 pacjenta. Więcej pacjentów wyłączono z powodu kaszlu, niedociśnienia tętniczego lub innej nietolerancji na peryndopryl niż na placebo, odpowiednio 6,0% (n=366) i 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 przedawkowania inhibitorów ACE mogą być następujące: niedociśnienie tętnicze, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Zalecanym leczeniem przedawkowania jest podanie we wlewie dożylnym roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %). W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji jak we wstrząsie. Można również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie katecholamin, jeśli preparaty te są dostępne. Peryndoprylat może być usuwany z krążenia układowego poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia odpornej na leczenie

bradykardii, należy okresowo zastosować elektrostymulację serca. Należy stale monitorować podstawowe czynności życiowe oraz kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny (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 egzopeptydazą 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 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.

#### Działanie farmakodynamiczne

##### *Nadciśnienie tętnicze*

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim; obserwowano zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, zarówno w pozycji leżącej jak 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 współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) pozostaje zazwyczaj niezmienny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje pomiędzy 4 i 6 godziną po podaniu pojedynczej dawki i utrzymuje się przynajmniej przez 24 godziny: działanie w okresie najmniejszego stężenia leku stanowi około 87% do 100% działania obserwowanego podczas największego stężenia. Obniżenie ciśnienia tętniczego 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.

U ludzi potwierdzono właściwości rozszerzające naczynia krwionośne peryndoprylu. Poprawia on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza stosunek grubości mięśniówki do średnicy światła w małych tętnicach.

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

##### *Niewydolność serca*

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego.

Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały:

- obniżenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory,
- zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego,

- zwiększenie pojemności minutowej serca oraz poprawę wskaźnika sercowego.

W badaniach porównawczych po pierwszym podaniu dawki początkowej 2 mg peryndoprylu u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca nie wykazano znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego w porównaniu z placebo.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### *Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową*

Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne EUROPA, 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. Ogólnie, 90 % pacjentów przeżyło zawał i (lub) zabieg rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. U większości z pacjentów badany lek był dodawany do standardowej terapii włączając leki przeciwpłytkowe, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki. Głównym kryterium skuteczności był złożony punkt końcowy - śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca nie zakończony zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca ze skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem w dawce 8 mg raz na dobę powodowało znaczące bezwzględne zmniejszenie ryzyka osiągnięcia głównego punktu końcowego o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka o 20%, 95% CI [9,4;28,6] - p<0,001).

U pacjentów z zawałem serca i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie obserwowano całkowite zmniejszenie ryzyka osiągnięcia głównego punktu końcowego o 2,2%, co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka o 22,4% (95% CI [12,0;31,6] - p<0,001) w porównaniu z placebo.

#### 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.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

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

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

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

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

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

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie i metabolizm

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

Peryndopryl jest prolekiem. 27% całkowitej ilości podanego peryndoprylu jest przekształcana w peryndoprylat, aktywny metabolit. Dodatkowo, oprócz aktywnego peryndoprylatu, występuje jeszcze pięć innych metabolitów peryndoprylu, wszystkie nieaktywne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu jest osiągane 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 związania z białkami wynosi 20% (głównie z konwertazą angiotensyny), ale jest zależny od stężenia.

### Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany z moczem i końcowy okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 17 godzin, prowadząc do osiągnięcia stanu stacjonarnego w ciągu 4 dni.

### Pacjenci w podeszłym wieku

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

### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy dostosować w zależności od stopnia niewydolności (klirens 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 jest nie zmniejszona, 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 ocenianym 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 teratogenego. Pomimo to inhibitory enzymu konwertującego



angiotensynę 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  
Laktoza jednowodna  
Krospowidon typ A  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

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

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

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 i 100 tabletek

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 dotyczących usuwania

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

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

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

Pozwolenie nr 19682

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.02.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.08.2016 r.

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

10.11.2021 r.