

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pricoron, 5 mg tabletki powlekane
Pricoron, 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pricoron, 5 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 3,395 mg peryndoprylu.

Pricoron, 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 6,790 mg peryndoprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Pricoron, 5 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 116,38 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pricoron, 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 232,75 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Pricoron, 5 mg: Jasnozielona, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana o długości $10,0 \pm 0,50$ mm i szerokości $4,75 \pm 0,24$ mm z obustronną linią podziału. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Pricoron, 10 mg: Zielone do marmurkowozielonych, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy $9,0 \pm 0,45$ mm z jednostronnie wytłoczonym napisem "10".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca (tylko Pricoron, 5 mg)

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Stabilna choroba wieńcowa

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Nadciśnienie tętnicze

Produkt Pricoron może być stosowany w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z produktami z innych grup leków przeciwnadciśnieniowych (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg, podawana raz na dobę, rano.

U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, zaburzeniami wodno-elektrolitowymi, dekompensacją układu sercowo-naczyniowego lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może występować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U takich pacjentów zaleca się stosowanie dawki początkowej 2,5 mg, a rozpoczęcie leczenia powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.

Dawkę można zwiększyć do 10 mg raz na dobę po 1 miesiącu leczenia.

Objawowe niedociśnienie tętnicze może wystąpić po rozpoczęciu leczenia peryndoprylem z arginina; jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów, którzy są leczeni jednocześnie lekami moczopędnymi.

W takich sytuacjach należy zachować ostrożność, gdyż u tych pacjentów mogą występować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej.

Jeśli jest to możliwe, leczenie lekami moczopędnymi powinno zostać przerwane 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Pricoron (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie jest możliwe przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, leczenie produktem Pricoron należy rozpoczynać od dawki 2,5 mg.

Należy systematycznie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy. Kolejna dawka produktu Pricoron powinna być dostosowana do reakcji ciśnienia tętniczego u danego pacjenta. Jeżeli jest to konieczne, należy ponownie rozważyć leczenie za pomocą leków moczopędnych.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki 2,5 mg, którą można stopniowo zwiększyć po 1 miesiącu leczenia do 5 mg, a następnie, w razie konieczności, do 10 mg, w zależności od czynności nerek (patrz tabela poniżej).

Objawowa niewydolność serca (tylko Pricoron 5mg)

Zaleca się, aby wprowadzanie peryndoprylu z arginina do leczenia skojarzonego z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu i (lub) digoksyną i (lub) beta-adrenolitykiem, odbywało się w warunkach specjalistycznej opieki medycznej, z zastosowaniem zalecanej dawki początkowej 2,5 mg przyjmowanej rano. Jeśli dawka ta jest tolerowana, po 2 tygodniach może zostać zwiększona do 5 mg, stosowanych raz na dobę. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji klinicznej danego pacjenta.

W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością serca, a także innych pacjentów należących do grup dużego ryzyka (pacjenci z niewydolnością nerek oraz tendencją do zaburzeń elektrolitowych, pacjenci leczeni jednocześnie lekami moczopędnymi i (lub) produktami rozszerzającymi naczynia), leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą medyczną (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z dużym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego tj. pacjenci z zaburzoną gospodarką elektrolitową z hiponatremią lub bez hiponatremii, pacjenci z hipowolemią lub pacjenci intensywnie leczeni lekami moczopędnymi, powinni mieć wyrównane te zaburzenia, jeśli jest to możliwe przed rozpoczęciem leczenia produktem Pricoron. Ciśnienie tętnicze krwi, czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy należy uważnie kontrolować zarówno na początku jak i w trakcie leczenia produktem Pricoron (patrz punkt 4.4).

Stabilna choroba wieńcowa

Leczenie lekiem Pricoron należy rozpocząć w dawce 5 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie zwiększyć ją do 10 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek i pod warunkiem, że dawka 5 mg jest dobrze tolerowana. Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać dawkę 2,5 mg na dobę przez 1 tydzień, a następnie 5 mg przez kolejny tydzień, przed zwiększeniem dawki do 10 mg na dobę w zależności od czynności nerek (patrz tabela 1 „Dostosowanie dawkowania w zaburzeniach czynności nerek”). Dawkę należy zwiększać tylko wtedy, gdy mniejsza dawka była dobrze tolerowana.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, dawkę należy dostosować na podstawie wartości klirensu kreatyniny, tak jak podano w tabeli 1 poniżej.

Tabela 1: Dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecana dawka
$Cl_{Cr} \geq 60$	5 mg na dobę
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2,5 mg na dobę
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2,5 mg co drugi dzień
Pacjenci poddawani dializie*	
$Cl_{Cr} < 15$	2.5 mg w dniu dializy

*klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min

Pacjentom poddawany hemodializie dawkę należy podać po dializie.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne. Zaleca się przyjmowanie leku Pricornon raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub inne inhibitory ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE (patrz punkt 4.4).
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu Pricornon z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.4 i 4.5);
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stabilna choroba wieńcowa

W przypadku wystąpienia epizodu niestabilnej dławicy piersiowej (ciężkiego lub nie) podczas pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem, należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści i ryzyka przed kontynuacją leczenia.

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) mogą powodować spadek ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z lub bez współistniejącej niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze.

Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje częściej u pacjentów z ciężką, objawową niewydolnością serca, w następstwie leczenia dużymi dawkami diuretyków pętlowych, hiponatremią lub zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia jak i ustalanie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarską (patrz punkty 4.2 i 4.8). Powyższe uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z chorobami naczyń mózgowych, u których nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego mogą spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej i w razie konieczności, podać dożylnie roztwór chlorku sodu w dawce 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza późniejszego stosowania produktu, co zazwyczaj odbywa się bez komplikacji, gdy ciśnienie tętnicze krwi zwiększy się wraz ze zwiększeniem objętości wewnątrznaczyniowej. U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, u których ciśnienie krwi jest prawidłowe lub niskie, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego podczas stosowania peryndoprylu z arginina. Działanie to jest spodziewane i zazwyczaj nie powoduje przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia lekiem Pricoron.

Zwężenie zastawki aortalnej i (lub) zastawki mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, produkt zawierający peryndopryl z arginina należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej i zawężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadkach zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) dawka początkowa peryndoprylu powinna być dostosowana do klirensu kreatyniny u danego pacjenta (patrz punkt 4.2), a następnie w zależności od odpowiedzi na leczenie. U tych pacjentów kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest częścią standardowego postępowania medycznego (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek. W takiej sytuacji może wystąpić zazwyczaj przemijająca, ostra niewydolność nerek.

U części pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy. Zaburzenia te były odwracalne po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W sytuacji, kiedy równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od małych dawek, ostrożnie je zwiększając. Leczenie moczopędne może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia tych stanów; należy wtedy przerwać leczenie lekami moczopędnymi i monitorować czynność nerek

podczas pierwszych tygodni leczenia produktem Pricoron.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez widocznej wcześniej istniejącej choroby naczyń nerkowych występuje zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle niewielkie i przemijające, zwłaszcza gdy peryndopryl z arginina podawany jest jednocześnie z lekiem moczopędnym. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z wcześniej występującym zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i/lub przerwanie leczenia lekiem moczopędnym i/lub produktem Pricoron.

Pacjenci poddawani hemodializie

U pacjentów poddawanych dializie z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE były obserwowane reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup.

Transplantacja nerki

Brak doświadczenia dotyczącego podawania peryndoprylu z arginina u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepie nerki.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać jedynie z niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy

Obserwowano rzadkie przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, w tym peryndopryl z arginina (patrz punkt 4.8). Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w każdym momencie leczenia.

W takich przypadkach należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku Pricoron i rozpocząć odpowiednie monitorowanie, które należy kontynuować do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Obrzęki obejmujące twarz i wargi zazwyczaj ustępowały bez leczenia, jednak leki przeciwhistaminowe okazywały się przydatne w celu złagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy obejmujący krtani może prowadzić do zgonu. Zajęcie języka, głośni lub krtani może powodować zamknięcie dróg oddechowych; należy wtedy zastosować leczenie przewidziane w stanach nagłych. Leczenie to może obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą medyczną do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany ze stosowaniem inhibitorów ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia podczas leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit. Pacjenci ci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów); u niektórych pacjentów nie występował wcześniej obrzęk naczynioruchowy twarzy, a aktywności C1-esterazy były prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy zdiagnozowano w wyniku przeprowadzenia takich procedur: tomografia komputerowa jamy brzusznej, ultrasonografia lub zabieg chirurgiczny; objawy ustąpiły po przerwaniu podawania inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę podczas diagnozowania różnicowego pacjentów leczonych inhibitorami ACE, zgłaszającymi ból brzucha.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3).

Leczenia produktem zawierającym sakubitryl i walsartan nie wolno rozpoczynać wcześniej niż 36 godzin po

podaniu ostatniej dawki peryndoprylu. Leczenia peryndoprylem nie wolno rozpoczynać wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki produktu zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami neprylizyny (NEP) (np. racekadotrylem), inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia inhibitorami neprylizyny (NEP) (np. racekadotrylem), inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) i wildagliptyną u pacjenta przyjmującego już inhibitor ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

Rzadko, u pacjentów leczonych inhibitorami ACE poddanych aferezie lipoprotein o małej gęstości (LDL) z zastosowaniem siarczanu dekstranu występują reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE przed rozpoczęciem każdego zabiegu aferezy.

Reakcje anafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) wystąpiły reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można było uniknąć wystąpienia reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE, chociaż reakcje nawracały po nieumyślnym ponownym zastosowaniu.

Zaburzenia czynności wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczk cholestatycznej, prowadzącej do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) śmierci. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczk cholestatyczna, lub u których obserwuje się 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 oraz niedokrwistość były obserwowane u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano niewydolność nerek. U niektórych z takich pacjentów odnotowano przypadki rozwoju ciężkich infekcji, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami.

Jeśli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe monitorowanie liczby białych krwinek, a pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji (np. ból gardła, gorączka).

Grupy etniczne

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

Kaszel

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE może wystąpić kaszel. Charakterystyczne jest, że kaszel jest

suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE należy wziąć pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, peryndopryl z arginina może blokować powstawanie angiotensyny II w wyniku kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważa się taki mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zwykle nieznaczne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka rozwoju hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzyca, zdarzenia współistniejące, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas; lub inne leki związane ze zwiększeniem stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, trimetoprim, ko-trimoksazol znany również jako trimetoprim/sulfametoksazol), a zwłaszcza antagoniści aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować poważne, czasami zakończone zgonem arytmie. Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków zostanie uznane za właściwe, należy je stosować z zachowaniem ostrożności i częstą kontrolą stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjenci chorzy na cukrzycę

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

Lit

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

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

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnej blokady układu RAAS poprzez łączne stosowanie inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest uważane za absolutnie konieczne, powinno odbywać się wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi należy często i bardzo dokładnie monitorować. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Substancje pomocnicze

Pacjenci z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Każda tabletkę zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), to znaczy produkt uznaje się za ‘wolny od sodu’.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) 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 działającego na układ RAAS (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki wywołujące hiperkaliemię

Niektóre leki lub grupy terapeutyczne leków mogą nasilać występowanie hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, NLPZ, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim. Skojarzenie tych leków zwiększa ryzyko wystąpienia 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.

Produkt zawierający sakubitryl i walsartan

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa to ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie wolno rozpoczynać stosowania produktu zawierającego sakubitryl i walsartan przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki peryndoprylu. Leczenia peryndoprylem nie wolno rozpoczynać przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie leków niezalecane (patrz punkt 4.4)

Aliskiren

U innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek zwiększa się ryzyko

hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny

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 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 z bardzo dokładną obserwacją czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego.

Estramustyna

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

Ko-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

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

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

Chociaż stężenie potasu w surowicy zwykle pozostaje w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia, zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniami czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemiczne).

Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego też nie zaleca się stosowania peryndoprylu z wymienionymi wyżej lekami. Jeśli mimo to jednoczesne stosowanie tych produktów jest wskazane, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy. Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca, patrz niżej.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz 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 zaburzeniami 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 rozpoczęcia

leczenia inhibitorami ACE. Możliwość działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększonymi dawkami peryndoprylu. *W nadciśnieniu tętniczym*, jeśli wcześniejsza terapia lekiem moczopędnym mogła spowodować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, a następnie można ponownie wprowadzić lek moczopędny nieoszczędzający potasu, albo leczenie inhibitorem ACE musi być rozpoczęte od małej dawki, która będzie zwiększana. *W zastoinowej niewydolności serca leczonej lekami moczopędnymi* stosowanie inhibitora ACE należy rozpocząć od bardzo małej dawki, po możliwym zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu. We wszystkich przypadkach, podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy 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 zakończonej zgonem, 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. W pierwszym miesiącu leczenia zaleca się bardzo dokładne kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny, na początku raz w tygodniu, a następnie co miesiąc.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę

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

Racekadotryl

Inhibitory ACE (np. peryndopryl) są znane z wywoływania obrzęku naczynioruchowego. Ryzyko to może być zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania z racekadotrylem (lek stosowany przeciwko ostrej bieguncie) (patrz punkt 4.4).

Inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus)

Pacjenci przyjmujący jednocześnie inhibitory mTOR mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna

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

Heparyna

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

Jednoczesne stosowanie leków wymagające pewnej ostrożności

Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne

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

Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna)

Zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, spowodowane zmniejszeniem aktywności peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-IV) przez gliptynę, u pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/środki znieczulające

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

Sympatykomimetyki

Leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Złoto

U pacjentów leczonych złotem w iniekcjach (aurotiojabłczan sodu) i jednocześnie inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem, rzadko zgłaszano występowanie reakcji jak po podaniu azotanów (objawy to: zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).

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 II i III trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

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

Laktacja

Ponieważ brak informacji dotyczącej stosowania peryndoprylu z arginina podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Pricoron podczas karmienia piersią, a preferowane są alternatywne metody leczenia o lepiej ustalonych profilach bezpieczeństwa zwłaszcza podczas karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Płodność

Nie obserwowano wpływu na rozrodczość lub płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

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.

Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w tabeli

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*
	Agranulocytoza lub pancytopenia	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	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 mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4).	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie (i objawy związane z niedociśnieniem)	Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*
	Nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi	Rzadko
	Udar, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4).	Bardzo rzadko
	Objaw Raynauda	Nieznana
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel
Duszność		Często
Skurcz oskrzeli		Niezbyt często
Eozynofilowe zapalenie płuc		Bardzo rzadko
Zapalenie błony śluzowej nosa		Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często
	Zaparcie	Często
	Biegunka	Często
	Zaburzenie smaku	Często
	Niestrawność	Często
	Nudności	Często
	Wymioty	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często
Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	

Zaburzenia 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)	Niezbyt często
	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
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko*
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
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/skąpomocz	Rzadko
	Ostra niewydolność nerek	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	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 6 122 pacjentów otrzymujących peryndopryl i u 12 (0,2%) z 6 107 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być: niedociśnienie tętnicze, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się dożylnie podanie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze, należy ułożyć pacjenta w pozycji bezpiecznej. Jeżeli jest to możliwe, należy również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie amin katecholowych. Peryndopryl może być usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku bradykardii opornej na leczenie wskazana jest terapia z użyciem stymulatora serca. Należy stale monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny ACE; preparaty proste.

Kod ATC: C09AA04

Mechanizm działania

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę - ACE). Enzym konwertujący, czy też kinaza, jest egzopeptydazą, która umożliwia przekształcenie angiotensyny I w kurczącą naczynia angiotensynę II, a także powoduje

rozkład bradykininy – substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów. Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego regulującego wydzielanie reniny) oraz do zmniejszenia wydzielania aldosteronu.

Ponieważ ACE inaktywuje bradykininę, zahamowanie aktywności ACE powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe jest, że ten mechanizm uczestniczy w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi oraz jest częściowo odpowiedzialny za określone działania niepożądane (np. kaszel).

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nadciśnienie tętnicze

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

Peryndopryl zmniejsza opór obwodowy, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.

W konsekwencji zwiększa się przepływ obwodowy, bez wpływu na częstość pracy serca.

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

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 4 do 6 godzinach po przyjęciu pojedynczej dawki i utrzymuje się przez 24 godziny; działanie w chwili najniższego stężenia leku zazwyczaj odpowiada 87% do 100% działania maksymalnego.

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

Odstawieniu leku nie towarzyszy efekt z odbicia („rebound”). Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

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

Wspomagające leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi wywołuje działanie synergiczne typu addycyjnego. Inhibitor ACE stosowany w połączeniu z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza także ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołanej leczeniem środkami moczopędnymi.

Niewydolność serca (tylko peryndopryl z arginina 5 mg)

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia następczego i obciążenia wstępnego.

Badania przeprowadzone u chorych z niewydolnością serca wykazały:

- zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory,
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego,
- zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego.

W badaniach porównawczych, po pierwszym podaniu 2,5 mg peryndoprylu z arginina pacjentom z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca, nie obserwowano objawów znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

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

12 218 pacjentów w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 8 mg peryndoprylu z tert-butylaminą (równoważne z 10 mg peryndoprylu z arginina) (n=6 110) lub do grupy otrzymującej placebo (n=6 108).

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

Większość pacjentów otrzymywała badany lek dodatkowo do leczenia konwencjonalnego zawierającego

leki przeciwplatekcyjne, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki.

Główne kryterium skuteczności stanowiło połączenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, oraz zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem i (lub) zatrzymań akcji serca zakończonych skuteczną resuscytacją. Leczenie z zastosowaniem 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne z 10 mg peryndoprylu z arginina) raz na dobę, spowodowało znamienne zmniejszenie całkowitej częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka o 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

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

Dzieci i młodzież

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

W otwartym, nieporównawczym badaniu klinicznym przeprowadzonym u 62 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 2 do 15 lat ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 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 z badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

W 2 dużych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

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

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym peryndopryl wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie po 1 godzinie. Okres półtrwania peryndoprylu wynosi 1 godzinę.

Peryndopryl jest prolekiem. 27% podanej dawki peryndoprylu, znajdującej się w krwioobiegu, to aktywny metabolit peryndoprylat. Oprócz aktywnego peryndoprylatu, powstaje jeszcze 5 metabolitów, z których wszystkie są nieaktywne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu występuje w ciągu 3 do 4 godzin. Ponieważ spożycie pokarmu zmniejsza przemianę do peryndoprylu, a tym samym dostępność biologiczną, peryndopryl z arginina należy podawać doustnie w pojedynczej dawce dobowej rano, przed posiłkiem. Wykazano zależność liniową pomiędzy dawką peryndoprylu a jego stężeniem w osoczu.

Dystrybucja

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

Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany z moczem, a końcowy okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 17 godzin, osiągając stan stacjonarny w ciągu 4 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Eliminacja peryndoprylatu jest wolniejsza u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z niewydolnością serca lub niewydolnością nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy dostosować do stopnia niewydolności (klirensu kreatyniny).

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

Właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu zmieniają się u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy macierzystej cząsteczki jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość aktywnego peryndoprylatu nie jest zmniejszona, a tym samym dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (szczury i małpy) narządem narażonym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne. W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie zaobserwowano działania mutagennego.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały działania embriotoksycznego ani teratogennego. Jednak wykazano, że inhibitory ACE jako grupa, powodują działania niepożądane poprzez opóźnianie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wad wrodzonych u gryzoni i królików, uszkodzenia nerek i zwiększenia śmiertelności przed- i pourodzeniowej. Płodność nie była zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

Podczas długookresowych badań prowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Skrobia żelowana

Karboksymetyloskrobia sodowa

Krzemionka hydrofobowa koloidalna
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza 2910
Wapnia węglan
Makrogol 3350
Trójglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
Talk

Pricoron 5 mg oraz 10 mg:
Żółcień chinolinowa (E104)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Błękit brylantowy (E133)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Pricoron 5 mg oraz 10 mg: Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry wykonane z OPA/Alu/PVC//Alu lub PVC/PVDC biały//Alu w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Pricoron 5 mg: 15, 30 oraz 90 tabletek powlekanych.

Pricoron 10 mg: 30 oraz 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pricoron 5 mg, tabletki powlekane: 27448

Pricoron 10 mg, tabletki powlekane: 27449

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 listopad 2022

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

12/2022