

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prenessa, 4 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 3,338 mg peryndoprylu.

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki ze skośnie ściętymi krawędziami i z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze:

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca:

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Stabilna choroba wieńcowa:

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Nadciśnienie tętnicze:

Peryndopryl można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z preparatami z innych grup leków przeciwnadciśnieniowych.

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

U pacjentów ze wzmożoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem elektrolitów i (lub) zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej, niewyrównaną niewydolnością serca lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może dochodzić do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U takich pacjentów zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym.

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

Po rozpoczęciu leczenia peryndoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie u pacjentów jednocześnie leczonych lekami moczopędnymi. Z tego względu zalecane jest zachowanie ostrożności, gdyż u tych pacjentów mogą występować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. 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 powinno być dostosowane do zmian wartości ciśnienia tętniczego w odpowiedzi 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, aby wprowadzanie peryndoprylu do leczenia skojarzonego z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu i (lub) digoksyną i (lub) beta-adrenolitykami odbywało się pod ścisłą kontrolą lekarską, z zastosowaniem 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).

Pacjenci z dużym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego, np. pacjenci z niedoborem elektrolitów z lub bez hiponatremii, pacjenci odwodnieni lub pacjenci intensywnie leczeni lekami moczopędnymi powinni mieć wyrównane 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 i tolerancji dawki 4 mg.

Pacjenci w wieku podeszłym powinni otrzymać lek w dawce 2 mg raz na dobę przez tydzień, następnie 4 mg przez kolejny tydzień, przed zwiększeniem dawki do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek (patrz tabela 1 „Dostosowanie dawkowania w zaburzeniach czynności nerek”). Zwiększanie dawki jest dopuszczalne jedynie u pacjentów dobrze tolerujących lek w poprzednio stosowanej (mniejszej) dawce.

#### Dostosowanie dawkowania w zaburzeniach 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
$Cl_{kr} \geq 60$	4 mg na dobę
$30 < Cl_{kr} < 60$	2 mg na dobę
$15 < Cl_{kr} < 30$	2 mg co drugi dzień
Pacjenci poddawani hemodializie*, $Cl_{kr} < 15$	2 mg w dniu dializy

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

#### Dostosowanie dawkowania w zaburzeniach czynności wątroby:

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

#### Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat):

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego stosowanie u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na peryndopryl, którąkolwiek substancję pomocniczą lub inny inhibitor ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

### **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 ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, obserwowane jest częściej u pacjentów odwodnionych, na przykład z powodu stosowania leków moczopędnych, ograniczenia sodu w diecie, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty, albo u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z niewydolnością nerek lub bez współistniejącej niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Częściej występuje ono u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, w następstwie stosowania dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremią lub zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego 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 0,9% roztwór chlorku sodu.

Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza 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.

#### Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa:

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

#### Zaburzenia czynności nerek:

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min), początkową dawkę peryndoprylu należy dostosować 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 nerki, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle ustępujące po przerwaniu podawania leku. Szczególnie dotyczy to pacjentów z niewydolnością nerek. W sytuacji, kiedy równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowym, 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. Ze względu na fakt, że leczenie lekami moczopędnymi może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia tych stanów, należy przerwać ich podawanie i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia peryndoprylem.

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

#### Pacjenci poddawani hemodializie:

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

#### Transplantacja nerki:

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania peryndoprylu u pacjentów niedawno poddanych transplantacji nerki.

#### Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy:

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

Obrzęk naczynioruchowy obejmujący krtani może być śmiertelny. W przypadku zajęcia obrzękiem języka, głośni lub krtani, mogącego powodować zamknięcie dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie przewidziane w stanach nagłych. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent wymaga ścisłego nadzoru lekarskiego do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

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).

Obrzęk naczynioruchowy jelit był rzadko obserwowany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U takich pacjentów występowały bóle w jamie brzusznej (z lub bez nudnościami lub wymiotami), w niektórych przypadkach wystąpił wcześniej obrzęk naczynioruchowy twarzy oraz poziom esterazy C-1 był w normie. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano stosując takie procedury jak tomografia komputerowa jamy brzusznej lub ultrasonografia lub w czasie 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 w jamie brzusznej.

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

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

#### Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania:

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

#### Niewydolność wątroby:

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

#### Neutropenia/agranulocytoza/trombocytopenia/niedokrwistość:

Neutropenia, agranulocytoza, trombocytopenia i niedokrwistość występowały u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, otrzymujących leki immunosupresyjne, leczonych allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, zwłaszcza jeśli wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, w kilku przypadkach były one odporne na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli u tych pacjentów jest stosowany peryndopryl, należy okresowo kontrolować liczbę krwinek białych oraz poinformować pacjentów, by zgłaszali wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka). Sporadycznie zgłaszano przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z wrodzonym niedoborem G6-PD.

#### Rasa:

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

#### Kaszel:

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

#### Zabiegi chirurgiczne, znieczulenie ogólne:

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

#### Hiperkaliemia:

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Czynniki ryzyka hiperkaliemii to niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70), cukrzyca; współistnienie zdarzeń, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas; lub pacjenci przyjmujący inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy krwi (np. heparyna). Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może być przyczyną poważnej, a czasami śmiertelnej arytmii. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych preparatów uznaje się za odpowiednie, powinny być one stosowane ostrożnie oraz zaleca się częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

#### Pacjenci z cukrzycą:

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

#### Lit:

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

#### Leki 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).

#### Laktoza:

Produkt leczniczy Prenessa zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### Ciąża:

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Leki moczopędne:

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, a zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE. Ryzyko działania hipotensyjnego można zmniejszyć przerywając podawanie leku moczopędnego bądź zwiększając ilość przyjmowanych płynów i soli przed rozpoczęciem leczenia małymi i wzrastającymi dawkami peryndoprylu.

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

Pomimo, że stężenie potasu zwykle pozostaje w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren czy amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Z tego względu jednoczesne stosowanie peryndoprylu z wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeżeli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane z powodu występującej hipokaliemii, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi.

#### Lit:

Podczas stosowania litu jednocześnie z inhibitorami ACE, opisywano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz zwiększenie jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększyć ryzyko toksycznego działania litu i nasilać już istniejące ryzyko występujące podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE. Jednoczesne podawanie peryndoprylu i litu nie jest zalecane, ale w przypadkach, gdy podawanie inhibitora ACE jest konieczne u pacjenta leczonego preparatami litu, należy dokładnie kontrolować stężenie litu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4)

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwas acetylosalicylowy w przeciwwzapalnym schemacie dawkowania, inhibitory COX-2 i nieselektywne 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. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo.

#### Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne:

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

#### Leki przeciwcukrzycowe:

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Zjawisko to występuje częściej podczas pierwszych tygodni jednoczesnego podawania tych leków oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

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

Peryndopryl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (gdy jest on stosowany jako lek trombolityczny), innymi lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami i (lub) azotanami.

#### Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpowietrzyczne/znieczulające:

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

#### Leki leki sympatykomimetyczne:

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

#### Złoto:

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

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża:

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4).

Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po narażeniu na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem sytuacji, w których leczenie inhibitorami ACE jest uznane za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić terapię na 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 jest znane jako czynnik uszkadzający płód ludzki (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz toksyczny dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią:

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Prenessa w czasie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania tego produktu w tym okresie. Zaleca się zastosowanie alternatywnej terapii przeciwnadciśnieniowej o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w okresie karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

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

Produkt leczniczy Prenessa nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu może być zaburzona.

### **4.8 Działania niepożądane**

Następujące działania niepożądane były obserwowane podczas leczenia peryndoprylem z następującą częstością:

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).

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

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie hematokrytu, trombocytopenia, leukopenia/neutropenia oraz przypadki agranulocytozy lub pancytopenii, były bardzo rzadko

obserwowane. U pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej obserwowano bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkty 4.4).

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:*

Nieznana: hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)

*Zaburzenia psychiczne:*

Niezbyt często: zaburzenia nastroju lub snu.

*Zaburzenia układu nerwowego:*

Często: bóle głowy, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje

Bardzo rzadko: stan splątania

*Zaburzenia oka:*

Często: zaburzenia widzenia

*Zaburzenia ucha i błędnika:*

Często: szумы uszne

*Zaburzenia serca:*

Bardzo rzadko: arytmia, dławica piersiowa i zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórne do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z grup wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4)

*Zaburzenia naczyń:*

Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym

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

Nieznana: zapalenie naczyń

*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 zaparcia

Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:*

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

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Często: wysypka, świąd

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

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy

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

Często: kurcze mięśni

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych:*

Niezbyt często: niewydolność nerek

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek

*Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:*

Niezbyt często: impotencja

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Często: astenia

Niezbyt często: nadmierna potliwość

*Badania diagnostyczne:*

Może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy krwi oraz hiperkaliemia ustępująca po odstawieniu leku, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, z ciężką niewydolnością serca, nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym. Rzadko opisywano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi.

*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) do 2,1% (n=129).

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

Zalecanym leczeniem przedawkowania jest dożylnie podanie 0,9 % roztworu chlorku sodu. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji jak we wstrząsie. Jeżeli jest to możliwe, należy również rozważyć podanie angiotensyny II i (lub) dożylnie katecholamin. Perindopryl 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 ACE, preparaty proste.

Kod ATC: C09A A04.

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

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

#### *Nadciśnienie tętnicze*

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

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

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

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

Przerwanie leczenia nie powoduje efektu z odbicia.

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

U ludzi potwierdzono właściwości rozszerzające naczynia 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 addycyjnego. 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 krwi w porównaniu z placebo.

#### *Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową*

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

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

Badana populacja miała potwierdzoną chorobę wieńcową bez objawów klinicznych niewydolności serca. Ogólnie, 90 % pacjentów miało przebyty zawał i (lub) zabieg rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. U większości z pacjentów badany lek był dodawany do standardowej terapii włączając leki przeciwplatekcyjne, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki. Głównymi kryteriami oceny była śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawały serca niezakończone zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca ze skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem w dawce 8 mg raz na dobę powodowało znaczące zmniejszenie całkowitego ryzyka w głównym punkcie końcowym o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka o 20%, 95%CI [9,4;28,6] - p<0,001).

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Około 20% całkowitej ilości wchłoniętego peryndoprylu jest przekształcana w peryndoprylat, czynny metabolit. Dodatkowo, oprócz czynnego peryndoprylatu, tworzy się pięć nieczynnych metabolitów peryndoprylu. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę. 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.

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

Peryndoprylat jest wydalany z moczem i okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 3 do 5 godzin. Dysocjacja wiązania peryndoprylatu z inhibitorami ACE powoduje skuteczną eliminację z okresem półtrwania wynoszącym 25 godzin. Podczas wielokrotnego podawania, stan stacjonarny zostaje osiągnięty w ciągu 4 dni.

Nie obserwowano kumulacji peryndoprylu w organizmie podczas wielokrotnego podawania.

Eliminacja peryndoprylatu jest wolniejsza u pacjentów w wieku podeszłym oraz u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę należy dostosować w zależności od stopnia niewydolności (klirens kreatyniny).

Peryndoprylat jest usuwany z krążenia przez dializę; jego klirens wynosi 70 ml/min.

Farmakokinetyka peryndoprylu jest zmieniona u pacjentów z marskością wątroby; klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość utworzonego peryndoprylatu jest niezmienną, a zatem nie jest konieczne dostosowanie dawki.

## 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 teratogennego. Pomimo to inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny powodują działania niepożądane w późnej fazie rozwoju płodu. U gryzoni i królików, działania takie powodowały śmierć płodu i wady wrodzone (uszkodzenie nerek), jak również zwiększenie śmiertelności przed- i pourodzeniowej.

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna,  
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460),  
Sodu wodorowęglan,  
Krzemionka koloidalna, bezwodna,  
Magnezu stearynian (E 572).

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Przechowywać w temperaturze do 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowania: 7, 14, 28, 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

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

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polska

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 12238

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

10.05.2006 r.

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