

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Perindopril Teva, 5 mg, tabletki powlekane
Perindopril Teva, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Peryndoprylu tozylan

5 mg Każda tabletka powlekana zawiera 3,408 mg peryndoprylu, co odpowiada 5 mg peryndoprylu tozylanu, przeliczone *in situ* na peryndopryl sodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 71,962 mg laktozy jednowodnej.

10 mg Każda tabletka powlekana zawiera 6,816 mg peryndoprylu, co odpowiada 10 mg peryndoprylu tozylanu, przeliczone *in situ* na peryndopryl sodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 143,924 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

5 mg Jasnozielone, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki ok. 4 mm szerokości i 8 mm długości, z wytłoczoną literą „T” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie, liniami podziału na obu krawędziach. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

10 mg Zielone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy ok. 8 mm, z wytłoczoną liczbą „10” po jednej stronie i literą „T” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze:

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Moc 5 mg

Niewydolność serca:

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Stabilna choroba niedokrwienna serca

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy ustalać indywidualnie do potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.4.) oraz w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego u danego pacjenta.

Nadciśnienie tętnicze:

Perindopril Teva może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

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

U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, z niedoborem elektrolitów i (lub) odwodnionych, niewydolnością serca lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może dojść do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U takich pacjentów zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg, a leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza.

Po miesiącu leczenia dawkę można zwiększyć do 10 mg, raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia peryndoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Dotyczy to częściej pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie leki moczopędne. Zaleca się zachowanie ostrożności, gdyż u tych pacjentów może występować hipowolemia i (lub) niedobór elektrolitów.

Jeśli to możliwe, na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Perindopril Teva należy przerwać podawanie leków moczopędnych (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nadciśnieniem, u których nie można przerwać stosowania leków moczopędnych, leczenie peryndoprylem należy rozpocząć od dawki 2,5 mg. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie peryndoprylu powinno być ustalone indywidualnie, w oparciu o odpowiedź hipotensyjną. Jeżeli to konieczne, można wznowić podawanie leków moczopędnych.

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

Moc 5 mg

Objawowa niewydolność serca:

Zaleca się, aby rozpoczęcie leczenia peryndoprylem, który na ogół jest podawany w skojarzeniu z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu i (lub) glikozydami naparstnicy i (lub) beta-adrenolitykami odbywało się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg, powinna być przyjmowana rano. Dawkę tę można zwiększać po 2 tygodniach do dawki 5 mg przyjmowanej raz na dobę, o ile jest ona tolerowana. Dawkę należy dostosować do odpowiedzi klinicznej u danego pacjenta.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, a także innych pacjentów należących do grup dużego ryzyka (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek oraz skłonnością do zaburzeń elektrolitowych, pacjenci leczeni jednocześnie lekami moczopędnymi i (lub) lekami rozszerzającymi naczynia), leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarza (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, (np. pacjentów z zaburzoną gospodarką elektrolitową z lub bez hiponatremii, pacjentów odwodnionych lub pacjentów intensywnie leczonych lekami moczopędnymi), przed rozpoczęciem leczenia produktem Perindopril Teva należy wyrównać wymienione zaburzenia. Ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy należy ściśle kontrolować zarówno na początku, jak i w trakcie leczenia produktem Perindopril Teva (patrz punkt 4.4).

Stabilna choroba niedokrwienna serca:

Leczenie produktem Perindopril Teva należy rozpocząć od dawki 5 mg raz na dobę przez dwa tygodnie, a następnie dawkę zwiększyć do 10 mg raz na dobę w zależności od czynności nerek, pod warunkiem, że dawka 5 mg jest dobrze tolerowana.

U pacjentów w podeszłym wieku należy zastosować dawkę 2,5 mg raz na dobę przez tydzień, a następnie 5 mg raz na dobę przez kolejny tydzień, przed zwiększeniem dawki do 10 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek (patrz Tabela 1 „Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek”). Dawkę należy zwiększać tylko wtedy, gdy mniejsza dawka była dobrze tolerowana.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy ustalić na podstawie wartości klirensu kreatyniny, tak jak podano poniżej w tabeli 1:

Tabela 1. Dostosowanie dawki w niewydolności nerek

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

* Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

Pacjentom poddawany hemodializie dawkę należy podać po dializie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawkowania (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dlatego stosowanie u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu Perindopril Teva 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 wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE (patrz punkt 4.4);
- Obrzęk naczynioruchowy dziedziczny lub idiopatyczny;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6);

- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Perindopril Teva z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1);
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia peryndoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5);
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5);
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stabilna choroba niedokrwienna serca

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

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory ACE mogą powodować spadek ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów ze zmniejszoną objętością płynów, na przykład w wyniku stosowania leków moczopędnych, diety z ograniczeniem soli kuchennej, w przypadku dializy, biegunki lub wymiotów, lub gdy u pacjenta występuje ciężkie nadciśnienie reninozależne (patrz punkt 4.5 i 4.8). Objawowe niedociśnienie obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca, co wynika ze stosowania większych dawek pętlowych leków moczopędnych, hiponatremii lub zaburzonej czynności nerek. Pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko objawowego niedociśnienia, na początku leczenia i podczas zwiększania dawki należy ściśle monitorować. Podobne uwagi dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyniową mózgu, u których nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie jest przeciwwskazaniem do dalszego stosowania produktu, co zazwyczaj nie sprawia trudności, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się po uzupełnieniu niedoboru płynów.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, po podaniu peryndoprylu może wystąpić znaczny spadek ciśnienia tętniczego. Działanie to jest spodziewane i zazwyczaj nie powoduje przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu Perindopril Teva.

Zwężenie zastawki aortalnej i zastawki dwudzielnej i (lub) kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, peryndopryl należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej i ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca, takim jak zwężenie zastawki aorty lub kardiomiopatia przerostowa.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny $< 60 \text{ ml/min}$) dawkę początkową peryndoprylu należy ustalić odpowiednio do klirensu kreatyniny u danego pacjenta (patrz punkt 4.2), a kolejne dawki – w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. U tych pacjentów rutynowo monitoruje się stężenie potasu i kreatyniny (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 odwracalna, ostra niewydolność nerek.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, które ustępowały po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Współistnienie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską od małych dawek, ostrożnie je zwiększając. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia powyższych działań niepożądanych. Podczas pierwszych tygodni leczenia produktem Perindopril Teva należy odstawić te leki i monitorować czynność nerek.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem, bez jawnej, występującej wcześniej choroby naczyniowej nerek obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj o małym nasileniu i przemijające, szczególnie, gdy peryndopryl stosowano 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 Perindopril Teva.

Pacjenci poddawani hemodializie

U pacjentów poddawanych dializie z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Przeszczepienie nerki

Nie ma danych dotyczących stosowania peryndoprylu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

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 z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Reakcje nadwrażliwości i (lub) obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano rzadkie przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w każdym okresie leczenia. W takim przypadku peryndopryl należy natychmiast odstawić, a pacjenta obserwować do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęki obejmujące twarz i wargi zazwyczaj ustępowały bez leczenia. Leki przeciwhistaminowe mogą być przydatne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy obejmujący krtani może prowadzić do zgonu. W przypadkach, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani może powodować niedrożność dróg oddechowych. Należy wówczas natychmiast podjąć leczenie ratujące życie. Leczenie to może obejmować podanie adrenalinę i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarską 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 obserwowano obrzęk jelit. Objawiał się on bólem brzucha (z lub bez nudności i wymiotów). W niektórych przypadkach, obrzęku jelit nie poprzedzał obrzęk

naczynioruchowy twarzy, a stężenie C-1 esterazy było prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego. Objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów leczonych inhibitorami ACE.

Skojarzone stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3). Nie rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan do 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki peryndoprylu. Jeśli terapia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerywana, nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem do 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami obojętnej endopeptydazy (ang. neutral endopeptidase, NEP) (np. racekadotryl), inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptyn (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) u pacjenta wcześniej przyjmującego 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. Reakcji tych unikano poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE przed każdą aferezą.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadom owadów błonkoskrzydłych) mogą wystąpić reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji takiej można zapobiec tymczasowo odstawiając inhibitor ACE przed rozpoczęciem leczenia odczulającego, jednak nawracały one po przypadkowym, ponownym zastosowaniu produktu leczniczego.

Niewydolność wątroby

W rzadkich przypadkach stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej i prowadzącego do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka cholestatyczna lub u których obserwuje się wyraźne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować odpowiednią opiekę medyczną (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/Agranulocytoza/Małopłytkowość/Niedokrwistość

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano neutropenię/agranulocytozę, małopłytkowość oraz niedokrwistość. Neutropenia występuje rzadko u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub u których czynniki te występują łącznie, szczególnie, jeśli istnieje zaburzenie czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów odnotowano przypadki rozwoju ciężkich zakażeń, które były niekiedy odporne na intensywne leczenie antybiotykami. U takich pacjentów należy okresowo kontrolować liczbę białych krwinek, a pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażeń (np. ból gardła, gorączka).

Czynniki etniczne

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

Tak jak inne inhibitory ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywano występowanie kaszlu. Charakteryzuje się on uporczywością oraz tym, że jest suchy i ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy uwzględnić kaszel wywołany przez inhibitor ACE.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może blokować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. W razie wystąpienia niedociśnienia, które mogło rozwinąć się we wspomnianym mechanizmie, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy, inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują wydzielanie aldosteronu. Wpływ jest zwykle nieznaczny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzyca, współistniejące zdarzenia, szczególnie odwodnienie, ostra dekompensacja sercowa, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), preparatów potasu, a także zamienników soli kuchennej zawierających potas; lub pacjenci, którzy przyjmują inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol - zawierający trimetoprim i sulfametoksazol), a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny. Stosowanie preparatów 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. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE należy ostrożnie stosować leki moczopędne oszczędzające potas oraz antagonistów receptora angiotensyny, należy monitorować stężenie potasu w surowicy krwi oraz czynność nerek. Jeśli jednoczesne stosowanie wymienionych powyżej środków jest uważane za właściwe, należy stosować je z ostrożnością oraz często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

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

Sole litu

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

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leków oszczędzających potas, preparatów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas (patrz punkt 4.5).

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

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

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Pierwotny aldosteronizm

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

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić Perindopril Teva na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba iż uznaje się, że kontynuacja leczenia inhibitorem ACE jest konieczna. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, w razie konieczności, rozpocząć inne leczenie (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Substancje pomocnicze:

Laktoza

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

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.4). Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Leki wywołujące hiperkaliemię

Chociaż zwykle stężenie potasu w surowicy krwi pozostaje w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość wystąpienia hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim oraz kotrimoksazol (produkt złożony zawierający trimetoprim i sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Skojarzone stosowanie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Z tego względu, leczenie skojarzone peryndoprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Aliskiren

U pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkalemii, 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.

Jednoczesne stosowanie leków niezalecane (patrz punkt 4.4)

Aliskiren

U innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkalemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowonaczyniowych.

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 II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkalemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego.

Estramustyna

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

Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amiloryd), sole potasu

Hiperkalemia (potencjalnie zakończona zgonem), zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniem czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemiczne). Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z wymienionymi powyżej produktami nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). 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.

Sole litu

Podczas jednoczesnego stosowania soli litu i inhibitorów ACE obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie peryndoprylu i soli litu nie jest zalecane, jednak gdy jest to konieczne, należy ściśle monitorować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie leków wymagające szczególnej ostrożności

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące)

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

Baklofen

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

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, szczególnie z niedoborem płynów i (lub) elektrolitów, mogą być narażeni na nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia można zmniejszyć poprzez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem leczenia oraz przez zastosowanie małych, stopniowo zwiększanych dawek 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 zakończonych 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.

Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.

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

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i leków z grupy NLPZ (np. kwasu acetylosalicylowego stosowanego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 i nioselektywnych leków z grupy NLPZ) może wystąpić zmniejszenie przeciwnadciśnieniowego działania inhibitorów ACE. Jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ z inhibitorami ACE może powodować pogorszenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, zwiększenie stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Zaleca się kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia, w trakcie oraz cyklicznie po jego zakończeniu.

Jednoczesne stosowanie leków wymagające pewnej ostrożności

Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne:

Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie hipotensyjne peryndoprylu. Leczenie skojarzone z nitrogliceryną i innymi azotanami lub lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może powodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpсихotyczne, środki znieczulające

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

Leki działające sympatykomimetycznie

Leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Sole złota

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE w tym peryndoprylem po podaniu we wstrzyknięciu preparatów złota (np. aurotiojabłaczanu sodu), rzadko zgłaszano objawy azotynopodobne (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 drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu na działanie inhibitora ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że kontynuacja leczenia inhibitorem ACE zostanie uznana za konieczną. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, w razie konieczności, rozpocząć inne leczenie.

Stwierdzono, że narażenie na działanie inhibitora ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży wpływa szkodliwie na płód u ludzi (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz wywołuje działanie szkodliwe u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia, patrz także punkt 5.3). W przypadku narażenia na działanie inhibitora ACE od drugiego trymestru ciąży zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkt 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Peryndopryl nie jest zalecany u kobiet karmiących piersią ze względu na brak informacji dotyczących jego stosowania. Należy stosować inne leczenie, o lepiej zbadanym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza gdy karmione dziecko jest noworodkiem lub wcześniakiem.

Płodność

Nie obserwowano wpływu na rozrodczość lub płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Peryndopryl nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje związane ze zmniejszeniem ciśnienia tętniczego, w szczególności na początku leczenia lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

W wyniku tego zdolność do prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn może być osłabiona.

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.

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

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do

<1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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	Depresja	Niezbyt często *
	Zaburzenia nastroju	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Zawał serca, 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	Często
	Duszność	Często
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często
	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 mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	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 *

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
	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
	Ostra niewydolność nerek	Rzadko
	Bezmocz / skąpomocz	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 randomizacyjnym badania EUROPA zbierano dane dotyczące tylko ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u niewielu pacjentów: u 16 (0,3%) z 6122 pacjentów otrzymujących peryndopryl i u 12 (0,2%) z 6107 pacjentów 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 wycofanych 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, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Objawy przedawkowania inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie tętnicze, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, lęk oraz kaszel.

W przypadku przedawkowania zaleca się dożylnie podanie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Jeżeli wystąpi niedociśnienie, należy ułożyć pacjenta w pozycji bezpiecznej (na plecach, z głową znajdującą się niżej niż pozostałe części ciała). Należy również rozważyć podanie wlewu angiotensyny II i (lub) dożylnie katecholamin, o ile leki te są dostępne. Peryndopryl może być eliminowany z krążenia poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4). Gdy występuje bradykardia oporna na leczenie, należy zastosować elektrostymulację serca. Należy stale kontrolować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny, kod ATC: C09A A04.

Mechanizm działania

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę - ACE). Enzym konwertujący, zwany również kinazą, jest egzoptydazą, 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, że ten mechanizm uczestniczy w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego przez inhibitory ACE 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 w leczeniu wszystkich stopni nadciśnienia tętniczego: lekkiego, umiarkowanego i ciężkiego. Powoduje on zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza opór obwodowy, co powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego. W konsekwencji zwiększa się przepływ obwodowy, bez wpływu na częstość pracy serca.

Następuje zwiększenie przepływu krwi przez nerki, podczas gdy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) pozostaje zazwyczaj niezmienny.

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

Zmniejszenie ciśnienia tętniczego występuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, do normalizacji ciśnienia dochodzi w ciągu miesiąca. Nie występuje tachyfilaksja.

Odstawieniu leku nie towarzyszy efekt odbicia.

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.

Leczenie skojarzone z tiazydowymi lekami moczopędnymi powoduje wystąpienie działania synergistycznego typu addycyjnego. Inhibitor ACE w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi zmniejsza także ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołanej przez lek moczopędny.

Niewydolność serca

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

Badania przeprowadzone u pacjentów 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 mg peryndoprylu pacjentom z lekką do umiarkowanej niewydolnością serca nie obserwowano objawów znaczącego zmniejszenia ciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Pacjenci ze stabilną chorobą niedokrwienną serca

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 (n=6110) lub do grupy otrzymującej placebo (n=6108).

Populacja badana miała potwierdzoną chorobę niedokrwienną serca bez klinicznych objawów niewydolności serca. Pacjenci po zawale serca i (lub) rewaskularyzacji naczyń wieńcowych stanowili 90% populacji. Większość pacjentów otrzymywała badany lek dodatkowo do leczenia standardowego, które obejmowało leki przeciwpłytkowe, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki.

Główne kryterium skuteczności działania stanowiły łącznie: śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i (lub) zatrzymanie akcji serca zakończone skuteczną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem z tert-butyloaminą w dawce 8 mg (odpowiada 10 mg peryndoprylu tozylanu) raz na dobę spowodowało istotne, bezwzględne zmniejszenie 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 serca i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie, w porównaniu do placebo obserwowano bezwzględne zmniejszenie pierwszorzędnego punktu końcowego o 2,2%, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka względnego (RRR) o 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] - p <0,001).

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

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTMran Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

W otwartym, nieporównawczym badaniu klinicznym przeprowadzonym u 62 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 2 do 15 lat ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego > 30 ml/min/1,73 m², pacjenci otrzymywali peryndopryl w średniej dawce 0,07 mg/kg mc. Dawki były indywidualnie dostosowywane do profilu pacjenta i odpowiedzi ciśnienia tętniczego do maksymalnej dawki 0,135 mg/kg mc./dobę.

59 pacjentów ukończyło okres 3 miesięcy badania, a 36 pacjentów ukończyło przedłużoną fazę badania, tj. było obserwowanych przez co najmniej 24 miesiące (średni okres badania: 44 miesiące).

Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi pozostawało stałe od włączenia do ostatniej oceny u pacjentów uprzednio leczonych innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi i obniżyło się u pacjentów uprzednio nieleczonych.

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

Bezpieczeństwo stosowania było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa peryndoprylu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym peryndoprylu wchłania się szybko i osiąga stężenie maksymalne po 1 godzinie. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Perindopril jest prolekiem. Dwadzieścia siedem procent podanej dawki peryndoprylu ulega absorpcji do krwiobiegu oraz przekształceniu do czynnego metabolitu - peryndoprylatu. Oprócz czynnego peryndoprylatu występuje jeszcze 5 innych metabolitów, wszystkie nieczynne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu występuje w ciągu 3 do 4 godzin.

Ponieważ spożycie posiłku hamuje przekształcanie peryndoprylu w peryndoprylat, a co za tym idzie – jego biodostępność, peryndoprylu argininian należy przyjmować doustnie w pojedynczej dawce dobowej przed porannym posiłkiem.

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 0,2 l/kg mc. dla niezwiązanego peryndoprylatu. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%. Peryndoprylat wiąże się głównie z konwertazą angiotensyny, w sposób zależny od stężenia.

Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany głównie w moczu, okres półtrwania w fazie eliminacji jego wolnej frakcji wynosi około 17 godzin, a stan stacjonarny ustala się 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 zaburzenia (klirensu kreatyniny).

Peryndoprylat jest usuwany w czasie dializy, klirens wynosi 70 ml/min.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (u szczurów i małp) narządem docelowym były nerki, które ulegały odwracalnemu uszkodzeniu.

W badaniach *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. Wykazano jednak, że inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, jako grupa, powodują działania niepożądane w późnym okresie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wad wrodzonych u gryzoni i królików, a także uszkodzenia nerek i zwiększenia śmiertelności około- i poporodowej. Płodność nie została zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

Podczas długoterminowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Sodu wodorowęglan
Skrobia żelowana, kukurydziana
Powidon K30
Magnezu stearynian
Otoczka:
Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Dawki 5 mg i 10 mg dodatkowo w otoczce zawierają:
Indygotyna lak aluminiowy (E 132)
Błękit brylantowy lak aluminiowy (E 133)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żółcień chinolinowa lak aluminiowy (E 104)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

28 miesięcy.

Po otwarciu należy zużyć w ciągu 100 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemniki z PP z zamknięciem z PE zawierającym środek pochłaniający wilgoć i zabezpieczenie gwarancyjne.

Perindopril Teva, 5 mg, tabletki powlekane: Wielkość opakowań: 10, 30, 60, 90, 90 (3x30), 100 lub 120 (2x60) tabletek powlekanych.

Perindopril Teva, 10 mg, tabletki powlekane: Wielkość opakowań: 30, 60, 90, 90 (3x30), 100 lub 120 (2x60) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

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

20970, 20971

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2013-02-18

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2017-08-29

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

2022-06-09