

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vidotin, 4 mg, tabletki

Vidotin, 8 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vidotin, 4 mg, tabletki:

Każda tabletki zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 3,338 mg peryndoprylu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 60,30 mg laktozy jednowodnej.

Vidotin, 8 mg, tabletki:

Każda tabletki zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 6,676 mg peryndoprylu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 120,60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Vidotin, 4 mg, tabletki:

Owalne, płaskie tabletki koloru białego. Po jednej stronie tabletki znajduje się linia podziału, po stronie przeciwnej wytłoczone jest oznaczenie C53.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Vidotin, 8 mg, tabletki:

Okrągłe, białe tabletki z oznaczeniem C54 wytłoczonym po jednej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Dotyczy tylko tabletek o mocy 4 mg.

Stabilna choroba wieńcowa

Zmniejszenie ryzyka incydentów sercowych u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego i (lub) po zabiegu rewaskularyzacji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta (patrz punkt 4.4), w zależności od zmian ciśnienia tętniczego w reakcji na leczenie.

Nadciśnienie tętnicze:

Produkt leczniczy Vidotin może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innej grupy (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

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

U pacjentów ze znacznym pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem elektrolitów i (lub) płynów, niewyrównaną niewydolnością serca i (lub) ciężkim nadciśnieniem tętniczym) po podaniu dawki początkowej może wystąpić znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego. U tych pacjentów zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 2 mg, a leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza.

Po miesiącu leczenia dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Vidotin, szczególnie u pacjentów leczonych jednocześnie lekami moczopędnymi może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Ponieważ u tych pacjentów może występować niedobór elektrolitów i (lub) płynów, zalecana jest ostrożność.

W miarę możliwości lek moczopędny należy odstawić 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vidotin (patrz punkt 4.4).

W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można odstawić leku moczopędnego, leczenie produktem leczniczym Vidotin należy rozpocząć od dawki wynoszącej 2 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy krwi. Kolejne dawki produktu leczniczego Vidotin należy dostosować w zależności od zmian ciśnienia tętniczego, uzyskanych w reakcji na leczenie. W razie konieczności można ponownie zastosować lek moczopędny.

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

Objawowa niewydolność serca:

(Dotyczy tylko tabletek o mocy 4 mg)

Zaleca się, aby leczenie peryndoprylem, na ogół podawanym w skojarzeniu z lekiem moczopędnym nie oszczędzającym potasu i (lub) z digoksyną i (lub) z beta-adrenolitykiem rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza, od zalecanej dawki początkowej wynoszącej 2 mg, podawanej rano.

Dawkę tę można zwiększyć po 2 tygodniach, do dawki 4 mg raz na dobę, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Dawkę należy dostosowywać na podstawie reakcji klinicznej danego pacjenta.

W przypadku ciężkiej niewydolności serca oraz u innych pacjentów należących do grupy dużego ryzyka (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i ze skłonnością do występowania zaburzeń elektrolitowych, pacjenci otrzymujący równocześnie leki moczopędne i (lub) leki rozszerzające naczynia krwionośne) leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą (patrz punkt 4.4).

U pacjentów, u których występuje duże ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego, np. u pacjentów z niedoborem elektrolitów z hiponatremią lub bez hiponatremii, u pacjentów z hipowolemią lub po intensywnym leczeniu lekami moczopędnymi, zaburzenia te powinny być wyrównane przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vidotin. Należy dokładnie kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek i stężenie potasu w surowicy, zarówno przed, jak i w trakcie leczenia produktem leczniczym Vidotin (patrz punkt 4.4).

Stabilna choroba wieńcowa

Stosowanie produktu leczniczego Vidotin należy rozpocząć od dawki wynoszącej 4 mg raz na dobę przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie zwiększyć do 8 mg raz na dobę, w zależności od czynności nerek i pod warunkiem dobrej tolerancji dawki 4 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać dawkę 2 mg raz na dobę przez tydzień, a potem 4 mg raz na dobę przez następny tydzień, przed zwiększeniem dawki do 8 mg na dobę, w zależności od czynności nerek (patrz tabela 1 „Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek”). Dawkę można zwiększać tylko jeśli poprzednia, mniejsza dawka była dobrze tolerowana.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy ustalić na podstawie klirensu kreatyniny, w sposób pokazany w tabeli 1, poniżej:

Tabela 1: Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka zalecana
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg na dobę
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg na dobę
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg co drugą dobę
Pacjenci hemodializowani*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg w dniu dializy

* Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 ml/min. W przypadku pacjentów hemodializowanych, dawkę należy podawać po dializie.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

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

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

Dlatego, nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Vidotin raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na jakikolwiek inny inhibitor ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE w wywiadzie (patrz punkt 4.4).
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Vidotin z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Procedury pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczne obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Vidotin wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stabilna choroba niedokrwienna serca

Jeśli w ciągu pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem wystąpi incydent niestabilnej dusznicy bolesnej (poważny lub nie), przed podjęciem decyzji o dalszym leczeniu należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze jest rzadko obserwowane u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów z niedoborem płynów, np. w wyniku stosowania leków moczopędnych, ograniczenia podaży soli w diecie, dializoterapii, biegunki lub wymiotów albo u pacjentów z

ciężkim nadciśnieniem tętniczym reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia tętniczego jest największe u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, o czym świadczy stosowanie dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, hiponatremia lub zaburzenia czynności nerek. U pacjentów o większym ryzyku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia i zwiększanie dawki należy prowadzić pod ścisłą kontrolą (patrz punkty 4.2 i 4.8). Podobne uwagi dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar naczyniowo-mózgowy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach i w razie konieczności podać roztwór sodu chlorku o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie tętnicze nie stanowi przeciwwskazania do podania kolejnych dawek, które zazwyczaj można stosować bez problemu, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się po uzupełnieniu płynów. U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym podanie produktu leczniczego Vidotin może spowodować dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie to jest zgodne z przewidywaniami i zazwyczaj nie wymaga przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie stanie się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Vidotin.

Zwężenie zastawki aortalnej i zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, produkt leczniczy Vidotin należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej i zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca, np. w wyniku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenia czynności nerek

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

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może prowadzić do dodatkowego pogorszenia czynności nerek. W takich sytuacjach opisywano występowanie ostrej niewydolności nerek, zazwyczaj odwracalnej.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki leczonych inhibitorami ACE obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zazwyczaj ustępujące po przerwaniu leczenia. Zmiany te mogą występować szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek. Jeśli równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko znacznego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarskim, z zastosowaniem małych dawek i ostrożnym zwiększaniem dawki. Ponieważ stosowanie leków moczopędnych może przyczynić się do powstania wymienionych powikłań, w pierwszych tygodniach leczenia produktem leczniczym Vidotin należy je odstawić i kontrolować czynność nerek.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez wyraźnych oznak wcześniejszej choroby naczyniowej nerek, występowało zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zwykle nieznaczne i przemijające, szczególnie często w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Vidotin i leku moczopędnego. Występowanie tych zmian jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie stosowania leku moczopędnego i (lub) produktu leczniczego Vidotin.

Pacjenci poddawani hemodializoterapii

U pacjentów poddawanych dializoterapii z użyciem błon wysokoprzepływowych i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczeń dotyczących podawania produktu leczniczego Vidotin u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

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

Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Vidotin rzadko opisywany był obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Może on wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Vidotin oraz monitorować stan pacjenta aż do całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęk obejmujący tylko twarz i wargi zazwyczaj ustępował bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe były przydatne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może prowadzić do zgonu. Jeśli obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtań i może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską, aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, nie związanym z leczeniem inhibitorem ACE, mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas otrzymywania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano w rzadkich przypadkach obrzęk jelit. Objawiał się on bólem brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez nich). W niektórych przypadkach obrzęku jelit nie poprzedzał obrzęk naczynioruchowy twarzy, a stężenie C-1 esterazy było prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego na jamie brzusznej. Objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów leczonych inhibitorami ACE.

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych i języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiegokolwiek inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie inhibitorami obojętnej endopeptydazy - NEP (np. racekadotrylem), inhibitorami mTOR lub wildagliptyną.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) przy użyciu siarczanu dekstranu występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych można uniknąć przez czasowe przerwanie leczenia inhibitorem ACE przed każdym zabiegiem aferezy.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów reakcji tych można uniknąć przez czasowe przerwanie leczenia inhibitorami ACE, ale nawracają w przypadku nieumyślnego, ponownego podania preparatu.

Niewydolność wątroby

W rzadkich przypadkach stosowanie inhibitorów ACE było związane z występowaniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczką cholestatyczną i postępującego do piorunującej martwicy wątroby, a

niekiedy zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których pojawi się żółtaczkę lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy odstawić preparat i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/Agranulocytoza/Małopłytkowość/Niedokrwistość

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE opisywano występowanie neutropenii/agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z kolagenozami, otrzymujących leki immunosupresyjne, allopurynol lub prokainamid albo w przypadku współistnienia tych czynników, szczególnie jeśli występowały wcześniej zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów dochodziło do rozwoju ciężkich zakażeń, w kilku przypadkach nie reagujących na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli peryndopryl jest stosowany u pacjentów z tej grupy, należy okresowo kontrolować liczbę krwinek białych oraz poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania jakichkolwiek objawów zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

Rasa

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

Podobnie jak inne inhibitory ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie na skutek większej częstości występowania stanów niskoreninowych w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywano kaszel. Typowy kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany przez inhibitory ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub w przypadku znieczulenia z użyciem leków wywołujących niedociśnienie tętnicze, produkt leczniczy Vidotin może blokować wytwarzanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na dobę przed operacją. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego spowodowanego tym mechanizmem można je wyrównywać przez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

Stężenie potasu w surowicy

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pogarszającą się czynnością nerek, w podeszłym wieku (>70 lat), cukrzycą, z zaburzeniami współistniejącymi, w szczególności z odwodnieniem, ostrą niewydolnością serca, kwasicą metaboliczną oraz u pacjentów jednocześnie stosujących leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamterem lub amilorid), suplementy potasu (w tym substytuty soli kuchennej) lub inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, trimetoprym lub kotrimoskazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem, a zwłaszcza antagoniści aldosteronu lub blokery receptora angiotensyny) może wystąpić hiperkaliemia. Hiperkaliemia może powodować wystąpienie ciężkich zaburzeń rytmu serca, w niektórych przypadkach prowadzących do zgonu. Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych preparatów jest konieczne, należy stosować je z ostrożnością oraz często kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynności nerek (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy ściśle monitorować stężenie glukozy we krwi w pierwszym miesiącu stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Lit

Na ogół nie zaleca się leczenia skojarzonego litem i peryndoprylem (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

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

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

Pierwotny hiperaldosteronizm

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 leczniczego.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić produkt leczniczy Vidotin 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 leczenie alternatywne (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając perindopryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego względu, leczenie skojarzone 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.

Cyklosporyna

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

Heparyna

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

Jednoczesne stosowanie leków przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Aliskiren

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

Procedury pozaustrojowe

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

Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem i (lub) walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa to ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan do 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem do 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.4)

Jednoczesne stosowanie leków niezalecane (patrz punkt 4.4)

Aliskiren

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

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II

Istnieją doniesienia w literaturze, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójną blokadę (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) należy stosować wyłącznie w indywidualnie określonych przypadkach, ze ścisłym monitorowaniem czynności nerek, stężenia potasu i ciśnienia tętniczego.

Estramustyna

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

Lit

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

Jednoczesne stosowanie leków wymagające szczególnej ostrożności

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące)

Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii.

Jest bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Baklofen

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

Leki moczopędne nie oszczędzające potasu

U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie w przypadku zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE. Ryzyko działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez odstawienie leku moczopędnego, zwiększenie objętości płynów lub podaży soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększonymi dawkami peryndoprylu.

W nadciśnieniu tętniczym, jeśli wcześniejsze stosowanie leku moczopędnego mogło spowodować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, a następnie można ponownie wprowadzić lek moczopędny nie oszczędzający potasu, albo rozpocząć leczenie inhibitorem ACE od małej dawki, która będzie stopniowo zwiększana.

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

We wszystkich przypadkach, podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy monitorować czynność nerek (stężenie 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:

U pacjentów z niewydolnością serca klasy II do IV (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory < 40% oraz wcześniej leczonych inhibitorami ACE i diuretykami pętlowymi, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zakończonej zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.

Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia i zaburzenie czynności nerek. 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 ≥ 3 g/dobę

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

Racekadotryl

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami mTOR może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie leków wymagające ostrożności

Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne

Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać hipotensyjne działanie peryndoprylu. Jednoczesne stosowanie glicerolu triazotanu, innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia krwionośne może powodować dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego.

Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego ze względu na powodowane przez gliptyny zmniejszenie aktywności dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-IV) (patrz punkt 4.4).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpsychotyczne/ środki znieczulające

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

Leki działające sympatykomimetycznie

Leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Sole złota

Rzadko, u pacjentów otrzymujących jednocześnie sole złota (sodu aurotiojabłczan) we wstrzyknięciach oraz inhibitor ACE, w tym peryndopryl, zgłaszano reakcje jak po podaniu azotanów (objawy to: nagłe 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 2 i 3 trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jeśli u pacjentek planujących ciążę nie jest bezwzględnie konieczna kontynuacja leczenia inhibitorem ACE, należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży.

W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku.

Narażenie na działanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży u ludzi powoduje toksyczne działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeśli wystąpiło narażenie na działanie inhibitora ACE od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Vidotin u kobiet karmiących piersią, ze względu na brak informacji dotyczących jego stosowania. Należy stosować leczenie alternatywne, o lepiej zbadanym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza jeśli karmione dziecko jest noworodkiem lub wcześniakiem.

Płodność

Nie obserwowano wpływu na rozrodczość i płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Vidotin 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 pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezja, 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 astenia.

Tabularyczny wykaz działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu peryndoprylu do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane, z przedstawioną poniżej częstością występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$);

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).

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

	Tachykardia	Niezbyt często*
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Zaburzenia rytmu serca	Bardzo rzadko
	Zawał serca, prawdopodobnie 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	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	Częstość 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
	Zaburzenia smaku	Często
	Niestrawność	Często
	Nudności	Często
	Wymioty	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Wysypka	Często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*
	Pemfigoid	Niezbyt często*
	Nadmierne pocenie się	Niezbyt często
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko*
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często
	Ból stawów	Niezbyt często*
	Ból mięśni	Niezbyt często*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	Niezbyt często
	Bezmocz/skąpomocz	Rzadko

	Ostra niewydolność nerek	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*
	Gorączka	Niezbyt często*
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko
Urazy, zatrucia, i powikłania po zabiegach	Upadki	Niezbyt często*

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

Badania kliniczne

W okresie z randomizacją badania EUROPA gromadzono zgłoszenia dotyczące tylko ciężkich działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u kilku pacjentów: 16 (0,3%) z 6122 pacjentów leczonych peryndoprylem i 12 (0,2%) z 6107 pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych peryndoprylem, niedociśnienie tętnicze obserwowano u 6 osób, obrzęk naczynioruchowy u 3 osób, a nagłe zatrzymanie krążenia u 1 pacjenta. Więcej pacjentów wycofało się z udziału w badaniu z powodu kaszlu, niedociśnienia tętniczego lub innych objawów nietolerancji peryndoprylu niż w grupie otrzymującej placebo: odpowiednio 6,0% (n=366) w porównaniu z 2,1% (n=129).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49 21 301,

faks: + 48 22 49 21 309,

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Objawy 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.

Zalecaną metodą leczenia w przypadku przedawkowania jest podanie we wlewie dożylnym roztworu sodu chlorku o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). W razie wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy położyć w pozycji przeciw wstrząsowej. Można również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin, jeśli leki te są dostępne. Peryndopryl może zostać usunięty z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku bradykardii odpornej na leczenie farmakologiczne wskazane jest

zastosowanie rozrusznika serca. Konieczne jest ciągle monitorowanie parametrów życiowych, stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny,
kod ATC: C09AA04

Mechanizm działania

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę, ACE). Enzym konwertujący, czyli kinaza, jest egzopeptydazą, która umożliwia przekształcenie angiotensyny I w zwężającą naczynia angiotensynę II, a ponadto powoduje rozpad rozszerzającej naczynia bradykininy do nieczynnego heptapeptydu. Hamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego na uwalnianie reniny) i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ konwertaza angiotensyny inaktywuje bradykininę, hamowanie ACE prowadzi również do zwiększenia aktywności krążących i miejscowych układów kalikreiny-kininy (a w efekcie również do aktywacji układu prostaglandyn). Możliwe, że ten mechanizm przyczynia się do działania obniżającego ciśnienie tętnicze inhibitorów ACE i jest częściowo odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane leków z tej grupy (np. kaszel).

Peryndopryl działa za pośrednictwem czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity nie wykazują działania hamującego konwertazę angiotensyny *in vitro*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Peryndopryl działa we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego – łagodnym, umiarkowanym i ciężkim, powodując zmniejszenie ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego. W konsekwencji zwiększa się przepływ krwi przez naczynia obwodowe bez wpływu na częstość akcji serca. Przepływ krwi przez nerki z reguły zwiększa się, natomiast wskaźnik przesączania kłębuszkowego zazwyczaj pozostaje niezmienny.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest najsilniejsze między 4 a 6 godziną po podaniu dawki pojedynczej i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Skuteczność w przypadku najmniejszego stężenia w osoczu wynosi 87-100% skuteczności podczas stężenia największego.

Zmniejszenie ciśnienia tętniczego występuje szybko. U pacjentów reagujących na leczenie, normalizacja ciśnienia tętniczego następuje w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez objawów tachyfilaksji.

Przerwanie leczenia nie powoduje nadciśnienia „z odbicia”. Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory. Potwierdzono, że u ludzi peryndopryl wykazuje właściwości rozszerzające naczynia krwionośne. Poprawia on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza stosunek grubości błony środkowej do średnicy światła małych tętnic.

Leczenie wspomagające z zastosowaniem tiazydowego leku moczopędnego skutkuje synergizmem addytywnym. Leczenie skojarzone inhibitorem ACE i tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza także ryzyko hipokaliemii wywołanej przez diuretyki.

Niewydolność serca (Dotyczy tylko tabletek o mocy 4 mg)

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego.

Badania z udziałem pacjentów z niewydolnością serca wykazały:

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

- zwiększenie pojemności minutowej i poprawę wskaźnika sercowego.

W badaniach porównawczych podanie pierwszej dawki 2 mg peryndoprylu pacjentom z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca nie powodowało istotnego zmniejszenia ciśnienia tętniczego w porównaniu z placebo.

Pacjenci ze stabilną chorobą niedokrwienną serca

Badanie EUROPA było wielośrodkowym, międzynarodowym badaniem klinicznym z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, pod kontrolą placebo, prowadzonym przez 4 lata.

W badaniu tym 12218 pacjentów w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (co odpowiada 10 mg peryndoprylu z arginina) (n=6110) lub placebo (n=6108).

U grupy objętej badaniem stwierdzono chorobę niedokrwienną serca bez objawów klinicznych niewydolności serca. Ogółem 90% pacjentów przebyło w przeszłości zawał mięśnia sercowego i (lub) zabieg rewaskularyzacji. Większość pacjentów otrzymywało badany lek jako uzupełnienie standardowego leczenia, obejmującego leki przeciwpłytkowe, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki.

Głównym kryterium skuteczności była łączna częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów mięśnia sercowego nie zakończonych zgonem i (lub) zatrzymań czynności serca z udaną resuscytacją. Leczenie peryndoprylem z tert-butyloaminą w dawce 8 mg (co odpowiada 10 mg peryndoprylu z arginina) raz na dobę powodowało istotne bezwzględne zmniejszenie ryzyka osiągnięcia głównego punktu końcowego o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka o 20%, 95% CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

U pacjentów z przebyłym zawałem mięśnia sercowego i (lub) po zabiegu rewaskularyzacji obserwowano bezwzględne zmniejszenie ryzyka osiągnięcia głównego punktu końcowego o 2,2%, co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka o 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] – p<0,001) w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież

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

W otwartym, nieporównawczym badaniu klinicznym z udziałem 62 dzieci w wieku od 2 do 15 lat z nadciśnieniem tętniczym i 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 uzyskanych wartości 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 ostatniej oceny.

Bezpieczeństwo stosowania było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa peryndoprylu.

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

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs 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 hiperkalemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, wchłanianie peryndoprylu jest szybkie, a maksymalne stężenie w osoczu osiągnęte jest w ciągu godziny. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Peryndopryl jest prolekiem. Dwadzieścia siedem procent podanej dawki peryndoprylu ulega wchłonięciu do krwiobiegu w postaci aktywnego metabolitu - peryndoprylatu. Oprócz czynnego peryndoprylatu, z peryndoprylu powstaje pięć nieczynnych metabolitów. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu uzyskiwane jest w ciągu 3-4 godzin.

Ponieważ spożycie pokarmu zmniejsza przemianę do peryndoprylatu, a więc również biodostępność, peryndopryl z arginina należy podawać doustnie w pojedynczej dawce dobowej, rano przed posiłkiem. Wykazano liniową zależność pomiędzy dawką peryndoprylu a jego stężeniem w osoczu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, głównie z konwertazą angiotensyny, ale jest zależne od stężenia.

Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany w moczu, a okres półtrwania w fazie eliminacji frakcji niezwiązanej wynosi około 17 godzin, a stan stacjonarny osiągnięty jest w ciągu 4 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Wydalanie peryndoprylatu jest zmniejszone u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek. W niewydolności nerek wskazane jest dostosowanie dawki w zależności od stopnia zaburzeń (klirensu kreatyniny).

Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 mL/min.

Kinetyka peryndoprylu zmienia się u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy związku macierzystego zmniejsza się o połowę. Jednak ilość wytwarzanego peryndoprylatu nie zmniejsza się, dlatego dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po długotrwałym stosowaniu doustnym (na szczurach i małpach) narządem docelowym były nerki, w których występowały uszkodzenia o charakterze odwracalnym.

Nie obserwowano działania mutagennego w badaniach *in vitro* lub *in vivo*.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (u szczurów, myszy, królików i małp) nie wykazały szkodliwego wpływu na rozwój zarodka ani działania teratogennego. Wykazano jednak, że inhibitory konwertazy angiotensyny jako grupa wpływają szkodliwie na późny okres rozwoju płodowego, powodując

obumarciu płodu i wady wrodzone u gryzoni i królików. Obserwowano zmiany w nerkach i zwiększenie śmiertelności około- i poporodowej. Płodność nie została zaburzona ani u samców ani u samic szczurów. W badaniach długoterminowych u szczurów i myszy nie obserwowano działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Krzemionka hydrofobowa koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 30 tabletek lub 90 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. ks. J. Poniańskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki
POLSKA

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vidotin, 4 mg, tabletki
Pozwolenie nr 14738

Vidotin, 8 mg, tabletki
Pozwolenie nr 14736

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

Vidotin, 4 mg, tabletki

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.07.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.08.2013

Vidotin, 8 mg, tabletki

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.07.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.08.2013

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

07.10.2021