

## 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 tabletkę zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 3,338 mg peryndoprylu.

Substancje pomocnicze: każda tabletkę zawiera 60,30 mg laktozy jednowodnej.

Vidotin, 8 mg, tabletki:

Każda tabletkę zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, co odpowiada 6,676 mg peryndoprylu.

Substancje pomocnicze: każda tabletkę 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. Tabletkę można podzielić na połowy. Po jednej stronie tabletki znajduje się linia podziału, po stronie przeciwnej wytłoczone jest oznaczenie C53.

Vidotin, 8 mg, tabletki:

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

### 4. SZCZEGÓŁOWE 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 niedokrwienna serca:**

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

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Preparat Vidotin należy przyjmować raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

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

### **Nadciśnienie tętnicze:**

Preparat Vidotin może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innej grupy.

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 rozpoczynać pod nadzorem lekarza.

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

Po rozpoczęciu leczenia peryndoprylem, 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 peryndoprylem (patrz punkt 4.4).

W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można odstawić leku moczopędnego, leczenie peryndoprylem należy rozpocząć od dawki wynoszącej 2 mg. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy krwi. Kolejne dawki peryndoprylu 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 zwiększać o 2 mg w odstępach nie krótszych niż 2 tygodnie, 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 peryndoprylem. Należy dokładnie kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek i stężenie potasu w surowicy, zarówno przed, jak i w trakcie leczenia peryndoprylem (patrz punkt 4.4).

**Stabilna choroba niedokrwienna serca:**

Stosowanie peryndoprylu 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.

#### Dostosowanie dawki w zaburzeniach 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

<i>Klirens kreatyniny (ml/min)</i>	<i>Dawka zalecana</i>
$Cl_{CR} \geq 60$	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.

#### Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności wątroby:

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

#### Dzieci i młodzież:

Nie zaleca się stosowania peryndoprylu u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Stabilna choroba niedokrwienna serca:

Jeśli w ciągu pierwszego miesiąca leczenia peryndoprylem wystąpi incydent niestabilnej duszniczy 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 niedokrwienną serca lub zaburzeniami naczyniowo- mózgowymi, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo - mózgowy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach i w razie konieczności podać 0,9% roztwór NaCl 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 peryndoprylu 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 peryndoprylem.

#### Zwężenie zastawki aortalnej i zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa:

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, peryndopryl 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 należy rutynowo kontrolować stężenie potasu i kreatyniny w surowicy krwi (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 przyczyniać się do powstania wymienionych powikłań, w pierwszych tygodniach leczenia peryndoprylem 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 peryndoprylu 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) peryndoprylu.

### Pacjenci leczeni hemodializami:

U pacjentów dializowanych 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 peryndoprylu u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

#### Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy:

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem 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 peryndoprylu 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 krtani 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.

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

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).

#### 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 rzekomoanafilaktyczne 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 inhibitorem 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 żółtaczk cholestatycznej i postępującego do piorunującej martwicy wątroby, a niekiedy zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których pojawi się żółtaczka 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. U pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej opisywano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej.

### 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, peryndopryl 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.

### Hiperkaliemia:

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Pacjenci szczególnie narażeni na wystąpienie hiperkaliemii to pacjenci z niewydolnością nerek, niewyrównaną cukrzycą, pacjenci przyjmujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas lub inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparynę). Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych preparatów jest konieczne, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy.

### 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, Leki przeciwcukrzycowe).

### Lit:

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

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

Na ogół nie zaleca się stosowania peryndoprylu w skojarzeniu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub substytutami soli zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

### Laktoza:

Preparat Vidotin zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

#### Ciąża i karmienie piersią:

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. Jeśli kontynuowanie stosowania inhibitora ACE nie jest bezwzględnie konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie inhibitorem ACE należy niezwłocznie przerwać i w razie potrzeby, rozpocząć stosowanie innego leku (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Nie zaleca się stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

##### Leki moczopędne:

U pacjentów otrzymujących leki moczopędne, w szczególności u pacjentów z hipowolemią i (lub) niedoborem elektrolitów, po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Ryzyko działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez odstawienie leku moczopędnego, zwiększenie podaży płynów lub elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększającymi dawkami peryndoprylu.

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

Wprawdzie stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostaje w zakresie wartości prawidłowych, jednak u niektórych pacjentów leczonych peryndoprylem może występować hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego nie zaleca się podawania peryndoprylu w skojarzeniu z wyżej wymienionymi preparatami (patrz punkt 4.4). Jeśli ze względu na potwierdzoną hipokaliemię wskazane jest jednoczesne podawanie tych leków, należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

### Lit:

Podczas stosowania litu w skojarzeniu z inhibitorami ACE opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie działania toksycznego. Podawanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać ryzyko toksycznego działania litu i nasilać już zwiększone ryzyko toksyczności litu podczas stosowania inhibitorów ACE. Nie zaleca się stosowania peryndoprylu jednocześnie z litem, ale jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy ściśle monitorować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

### Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy w dawce > 3 g/dobę:

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE. Ponadto NLPZ i inhibitory ACE wywierają addytywne działanie zwiększające stężenie potasu w surowicy i mogą powodować pogorszenie czynności nerek. Działania te są zazwyczaj odwracalne. W rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, np. u osób w podeszłym wieku lub odwodnionych może występować ostra niewydolność nerek.

### Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne:

Jednoczesne stosowanie tych preparatów może nasilać działanie hipotensyjne peryndoprylu. Jednoczesne stosowanie triazotanu glicerolu i innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia krwionośne może dodatkowo obniżać ciśnienie tętnicze krwi.

### Leki przeciwcukrzycowe:

Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulin, doustnych leków hipoglikemizujących) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy w surowicy, z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Jest to bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

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

Peryndopryl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (stosowanym jako lek przeciwzakrzepowy), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami i (lub) azotanami.

### Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/Leki przeciwpsychotyczne/Leki znieczulające:

Stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych w skojarzeniu z inhibitorami ACE może powodować dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

### Sympatykomimetyki:

Sympatykomimetyki mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

## **4.6 Ciąża i laktacja**

### 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 leki 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.

Wiadomo, że narażenie na działanie inhibitorów 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 także punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”). 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).

### Laktacja

Nie wiadomo, czy peryndopryl przenika do mleka kobiecego. Dlatego nie zaleca się stosowania peryndoprylu u kobiet karmiących piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać, że niekiedy mogą występować zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Podczas stosowania peryndoprylu 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).

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko zgłaszano zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, małopłytkowość, leukopenię/neutropenię i przypadki agranulocytozy lub pancytopenii. U pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH zgłaszano bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.4).

##### Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: zaburzenia nastroju lub zaburzenia snu.

##### Zaburzenia układu nerwowego:

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

Bardzo rzadko: splątanie.

##### Zaburzenia oka:

Często: zaburzenia widzenia.

##### Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: szumy uszne.

#### Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie tętnicze oraz objawy związane z niedociśnieniem tętniczym;  
Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego i udar, prawdopodobnie wtórnie do nasilonego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: kaszel, duszność;  
Niezbyt często: skurcz oskrzeli;  
Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc, nieżyt błony śluzowej nosa.

#### Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcie;  
Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej;  
Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

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

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka, świąd;  
Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4);  
Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: kurcze mięśni.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: niewydolność nerek;  
Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek.

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: impotencja.

#### Zaburzenia ogólne:

Często: osłabienie;

Niezbyt często: nadmierne pocenie.

#### Badania diagnostyczne:

Może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, jak również hiperkaliemia, która może być odwracalna po zakończeniu leczenia, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek, ciężką niewydolnością serca i nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym. Rzadko zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny w surowicy.

#### 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).

### **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 0,9% roztworu soli fizjologicznej. W razie wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy położyć w pozycji jak we wstrząsie. Można również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin, jeśli leki te są dostępne. Peryndopryl i

peryndoprylat mogą zostać usunięte 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

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 naczyniozwążającą 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*.

#### 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 niedokrwinną serca:**

Badanie EUROPA było wieloośrodkowym, 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 peryndopryl w dawce 8 mg (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 przeciwplatekcyjne, 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 w dawce 8 mg 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.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu doustnym, wchłanianie peryndoprylu jest szybkie, a maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w ciągu godziny. Biodostępność wynosi 65-70%.

Około 20% całkowitej ilości wchłoniętego peryndoprylu jest przekształcane do czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Oprócz czynnego peryndoprylatu, z peryndoprylu powstaje pięć nieczynnych metabolitów. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu uzyskiwane jest w ciągu 3-4 godzin. Ponieważ spożycie pokarmu zmniejsza przemianę do peryndoprylatu, a więc również biodostępność, peryndopryl należy podawać doustnie w pojedynczej dawce dobowej, rano przed posiłkiem.

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Wiązanie z białkami jest nieznaczne (wiązaną peryndoprylatu z konwertazą angiotensyny wynosi mniej niż 30%), ale jest zależne od stężenia.

Peryndoprylat jest wydalany w moczu, a okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 3-5 godzin. Dysocjacja peryndoprylatu związanego z konwertazą angiotensyny powoduje, że „efektywny” okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 25 godzin, a stan stacjonarny osiągnięty jest w ciągu 4 dni.

Po podaniu wielokrotnym nie obserwuje się kumulacji peryndoprylu.

Wydalenie 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 także punkty 4.2 i 4.4).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności po długotrwałym stosowaniu doustnym (u szczurów i małp) 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 teratogenego. Wykazano jednak, że inhibitory konwertazy angiotensyny jako grupa wpływają szkodliwie na późny okres rozwoju płodowego, powodując obumarcie płodu i wady wrodzone u gryzoni i królików. Obserwowano zmiany w nerkach i zwiększenie śmiertelności około- i poporodowej.

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 przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

Blister Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 30 tabletek (3x10) lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

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

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

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

4 mg – 14738, 8 mg - 14736

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

10.07.2008

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

03.04.2009/01.07.2010/15.12.2010/18.12.2010

**Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.**  
05-825 Grodzisk Mazowiecki  
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5  
NIP: 529-16-56-994  
REGON: 015228616

- 10 -