

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПРЕСТАРИУМ 2,5 mg филмирани таблетки
PRESTARUM 2.5 mg film-coated tablets

511

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ... 3047 / 07.10.08
Одобрено: 22/16.09.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Периндоприл аргинин (*Perindopril arginine*).

Една филмирана таблетка съдържа 1,6975 mg периндоприл (*perindopril*), съответстващо на 2,5 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*).

Помощни вещества : 36,29 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Бяла, кръгла, изпъкнала, филмирана таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония:

Лечение на хипертония.

Сърдечна недостатъчност:

Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.

Стабилна коронарна болест:

Намаляване на риска от сърдечни инциденти при пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт и/или реваскуларизация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчва се ПРЕСТАРИУМ да се приема веднъж дневно сутрин на гладно.

Дозата трябва да се индивидуализира според състоянието на пациента (вж. точка 4.4) и повлияването на кръвното налягане.

Хипертония:

ПРЕСТАРИУМ може да се прилага самостоятелно или в комбинация други групи антихипертензивни медикаменти.

Препоръчваната начална доза е 5 mg и се приема веднъж дневно сутрин.

При пациенти с висока активност на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (по конкретно, бъбречно-съдова хипертония, нарушения на водно-солевия баланс и/или дехидратация, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) може да се наблюдава прекомерно спадане на кръвното налягане след приема на първоначалната доза. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 2,5 mg, а началният етап на лечението трябва да се провежда под медицински контрол.



Дозата може да бъде увеличена до 10 mg веднъж дневно след едномесечно лечение.

След започване на лечението с ПРЕСТАРИУМ може да се появи симптоматична хипотензия; това е по-вероятно при пациенти, които приемат успоредно диуретици. По тази причина при такива пациенти се препоръчва повишено внимание, тъй като те могат да имат нарушения на водно-солевия баланс и/или дехидратация.

Ако е възможно, диуретикът трябва да се спре 2 до 3 дни преди началото на лечението с ПРЕСТАРИУМ (вж. точка 4.4).

При хипертоници, при които е невъзможно спиране на диуретика, лечението с ПРЕСТАРИУМ трябва да се започне с доза от 2,5 mg. Трябва да се контролира бъбречната функция и серумният калий. След това дозата на ПРЕСТАРИУМ трябва да се коригира според повлияването на кръвното налягане. Ако е необходимо, приемането на диуретик може да се поднови.

При пациенти в напреднала възраст лечението трябва да започне с доза от 2,5 mg, която може да бъде постепенно увеличена до 5 mg след един месец и след това, ако е необходимо, до 10 mg в зависимост от бъбречната функция (вж. таблицата по-долу).

Симптоматична сърдечна недостатъчност:

Препоръчва се ПРЕСТАРИУМ, по принцип прилаган успоредно с несъхраняващ калия диуретик и/или дигоксин и/или бета-блокер, да бъде въвеждан под строг медицински контрол с препоръчителна начална доза от 2,5 mg приемана сутрин. Тази доза може да се увеличи след 2 седмици до 5 mg веднъж дневно, ако има поносимост. Дозата трябва да се коригира въз основа на клиничното повлияване на отделния пациент.

При тежка сърдечна недостатъчност и при други пациенти, за които се смята, че рискът е висок (пациенти с увредена бъбречна функция и тенденция за електролитни нарушения, пациенти лекувани едновременно с диуретици и/или вазодилататори), лечението трябва да се провежда при внимателен контрол (вж. точка 4.4).

При пациенти, изложени на висок риск от симптоматична хипотензия, напр. пациенти с нарушен водно-солеви баланс с или без хипонатриемия, пациенти с хиповолемия или пациенти, подложени на масивна диуретична терапия тези състояния трябва да се коригират, ако е възможно, преди лечението с ПРЕСТАРИУМ. Необходимо е редовно проследяване на кръвното налягане, бъбречната функция и серумния калий както преди началото, така и по време на лечението с ПРЕСТАРИУМ (вж. точка 4.4).

Стабилна коронарна болест:

Лечението с ПРЕСТАРИУМ трябва да започне с доза от 5 mg веднъж дневно за две седмици, след което да се увеличи до 10 mg веднъж дневно, в зависимост от бъбречната функция и при условие, че дозата от 5 mg се понася добре от пациента.

Пациенти в напреднала възраст трябва да получат 2,5 mg веднъж дневно за една седмица, след това 5 mg веднъж дневно през следващата седмица, преди увеличаване на дозата до 10 mg веднъж дневно, в зависимост от бъбречната функция (вж. Таблица 1 “Корекция на дозата при бъбречни увреждания”). Дозата трябва да се увеличава, само ако предишната по-ниска доза се понася добре от пациента.

Корекция на дозата при бъбречни увреждания:

При пациенти с нарушена бъбречна функция дозата трябва да се съобрази с креатининовия клирънс, както е посочено в таблица 1 по-долу.

Таблица 1: Корекция на дозата при бъбречни увреждания

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчвана доза
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg дневно



$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg дневно
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg през ден
Пациенти на хемодиализа	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg в деня на диализата

* Диализният поток на периндоприлат е 70 ml/min.
Пациенти на хемодиализа трябва да приемат дозата след диализата.

Корекция на дозата при чернодробни увреждания:

Не се налага корекция на дозата при пациенти с чернодробни увреждания (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Деца и юноши (под 18 годишна възраст):

Ефикасността и безопасността на употребата при деца не са установени. По тази причина употребата при деца не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към периндоприл, към някое от помощните вещества или към друг ACE инхибитор;
- Анамнестични данни за ангионевротичен оток, свързан с предшестваща терапия с ACE инхибитор;
- Наследствен или идиопатичен ангионевротичен оток;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4. и 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Стабилна коронарна болест:

Ако през първия месец от лечението с периндоприл настъпи епизод на нестабилна стенокардия (независимо дали е тежък или лек), преди лечението да продължи трябва да се направи внимателна оценка на отношението полза/риск.

Хипотензия:

ACE инхибиторите могат да предизвикат спадане на кръвното налягане. Симптоматична хипотензия се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония и е по-вероятно да се появи при дехидратирани пациенти, напр. от диуретично лечение, ограничен прием на готварска сол, диализа, диария или повръщане, или които имат тежка ренин-зависима хипертония (вж. точка 4.5 и точка 4.8). При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, с или без придружаваща бъбречна недостатъчност, е наблюдавана симптоматична хипотензия. Най-вероятно е тя да настъпи при тези с по-тежки степени на сърдечна недостатъчност, които са свързани с използването на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционална бъбречна недостатъчност. При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотензия е необходим строг контрол при въвеждане на лечението и коригиране на дозата (вж. точки 4.2 и 4.8). Същите съображения важат за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерният спад на кръвното налягане би могъл да доведе до миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

При поява на хипотензия, пациентът трябва да се постави в легнало положение по гръб и, ако е необходимо, трябва да се приложи интравенозна инфузия на натриев хлорид в разтвор 9 mg/ml (0.9%). Една преходна хипотензивна реакция не е противопоказание за последващ прием, който може да бъде назначен без проблеми след повишаване на кръвното налягане в резултат на рехидратацията.

При някои пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, които са с нормално или ниско кръвно налягане, ПРЕСТАРИУМ може да доведе до допълнително понижаване на системното кръвно налягане. Този ефект е очакван и обикновено не е основание за спиране на лечението. Ако хипотензията стане симптоматична, може да се наложи намаляване на дозата или спиране на ПРЕСТАРИУМ.



Стеноза на аортната и на митралната клапа / хипертрофична кардиомиопатия:

Както и останалите АСЕ инхибитори, ПРЕСТАРИУМ трябва да се назначава с повишено внимание при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изходящия поток от лявата камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Нарушения на бъбреците:

В случаи с бъбречни увреждания (креатининов клирънс < 60 ml/min) началната доза на периндоприл трябва да се коригира в зависимост от креатининовия клирънс на пациента (вж. точка 4.2), а след това според повлияването на пациента от лечението. Рутинното проследяване на калия и креатинина са част от обичайната медицинска практика при тези пациенти (вж. точка 4.8).

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, хипотензията след започване на лечение с АСЕ инхибитори може да доведе до допълнително увреждане на бъбречната функция. Има съобщения за възникване на най-често обратима остра бъбречна недостатъчност при такава ситуация.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек, които са лекувани с АСЕ инхибитори, е наблюдавано най-често обратимо след спиране на лечението повишаване на кръвната урея и серумния креатинин. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. При едновременно наличие на бъбречно-съдова хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотензия и бъбречна недостатъчност. При такива пациенти лечението трябва да започне при строг медицински контрол с ниски дози и внимателно титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да бъде допринасящ фактор за горепосоченото, те трябва да бъдат прекратени, а бъбречната функция трябва да бъде проследена през първите седмици на лечение с ПРЕСТАРИУМ .

При някои пациенти с хипертония без данни за предшестваща бъбречна съдова болест е наблюдавано повишаване на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено леко и бързо преходно, особено когато ПРЕСТАРИУМ е бил комбиниран с диуретик. Това е по-вероятно да се случи при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаляване на дозата и/или спиране на диуретика и/или на ПРЕСТАРИУМ.

Пациенти на хемодиализа:

При пациенти, диализирани с мембрани с висока скорост на потока (high flux) и едновременно лекувани с АСЕ инхибитор се съобщава за анафилактични реакции. При такива пациенти трябва да се има предвид използването на различен вид диализна мембрана или на антихипертензивно средство от различен клас.

Бъбречна трансплантация:

Липсва опит относно приложението на ПРЕСТАРИУМ при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Свръхчувствителност/Ангионевротичен оток:

Има редки съобщения за ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително ПРЕСТАРИУМ (вж. точка 4.8). Това може да се случи във всеки един момент по време на терапията. В такива случаи приемането на ПРЕСТАРИУМ трябва да се прекрати незабавно и трябва да се започне подходящо проследяване, което продължава докато настъпи пълно преминаване на симптомите. В случаите, когато отоците се ограничават до лицето и устните, състоянието обикновено преминава без лечение, въпреки че за облекчаване на симптомите е полезно да се приложат антихистаминови препарати.



Ангионевротичният оток свързан с оток на ларинкса може да бъде фатален. Когато има ангажиране на езика, глотиса или ларинкса, което може да причини обструкция на дихателните пътища, незабавно трябва да се приложи спешно лечение. То може да включва въвеждането на адреналин и/или осигуряване на проходимост на дихателните пътища. Пациентът трябва да бъде поставен под строг медицински контрол до настъпването на пълно и трайно преминаване на симптомите.

Пациенти с анамнестични данни за ангионевротичен оток, несвързан с лечението с АСЕ инхибитор могат да бъдат с повишен риск от ангионевротичен оток, докато приемат АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3).

Има редки съобщения за чревен ангионевротичен оток при пациенти лекувани с АСЕ инхибитори. Тези пациенти са се представили с коремна болка (с или без гадене или повръщане); в някои случаи не е имало предшестваш ангионевротичен оток на лицето, а С-1 естеразата е била в нормални стойности. Ангионевротичният оток е бил диагностициран чрез процедури, включително абдоминална компютърна томография или ултразвук, или по време на операция, а симптоматиката е преминавала след спиране на АСЕ инхибитора. Чревният ангионевротичен оток трябва да бъде включен в диференциалната диагноза на приемащи АСЕ инхибитори пациенти, представящи се с болка в корема.

Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL):

В редки случаи, пациенти приемащи АСЕ инхибитори по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL) с декстран сулфат са получавали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции са били избегнати чрез временно прекратяване на терапията с АСЕ инхибитор преди всяка афереза.

Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация:

Пациенти, приемащи АСЕ инхибитори по време на лечение за десенсибилизация (напр. към отрова на ципокрили насекоми) са получавали анафилактоидни реакции. При същите пациенти посочените реакции са били избегнати чрез временно прекратяване на приема на АСЕ инхибитори, но са се появявали отново при непреднамерена повторна провокация.

Чернодробна недостатъчност:

В редки случаи АСЕ инхибиторите са били свързани със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, които развиват жълтеница или изразено повишаване на чернодробните ензими, трябва да спрат АСЕ инхибитора и да бъдат получат подходящо медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

Неутропения/Агранулоцитоза/Тромбоцитопения/Анемия:

При пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и липса на други усложняващи фактори неутропения настъпва рядко. Периндоприл трябва да се прилага с изключителна предпазливост при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресорно лечение, лечение с алопуринол или прокаинамид или с комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предшествашо нарушение на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в отделни случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. В тези случаи, при употреба на периндоприл се препоръчва периодично изследване на левкоцитите, а пациентът трябва да се инструктира да съобщава за всеки признак на инфекция (например възпалено гърло, температура).

Расова принадлежност:



Честотата на ангионевротичен оток, причинен от АСЕ инхибитори, е по-висока при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи пациенти.

Подобно на други АСЕ инхибитори, периндоприл може да бъде по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи, вероятно поради по-високата честота на ниско-рениновите състояния сред популацията на чернокожите хипертоници.

Кашлица:

Съобщава се за кашлица при употреба на АСЕ инхибитори. Характерната кашлица е непродуктивна, упорита и преминава след спиране на лечението. Кашлицата, предизвикана от АСЕ инхибитори, трябва да се има предвид като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургия/Анестезия:

При пациенти подложени на голяма хирургична намеса или по време на анестезия със средства предизвикващи хипотензия ПРЕСТАРИУМ може да блокира образуването на ангиотензин II в резултат на компенсаторно освобождаване на ренин. Лечението трябва да се спре едно денонощие преди операцията. Ако настъпи хипотензия, за която се прецени че се дължи на този механизъм, тя може да бъде коригирана чрез обемно заместване.

Хиперкалиемия:

Повишавания на серумния калий се наблюдават при някои пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл. Рисковите фактори за развитието на хиперкалиемия включват пациенти с бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, напреднала възраст (> 70 години), захарен диабет, вметнатите събития, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-спестяващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или пациенти приемащи други лекарства, свързани с повишавания на серумния калий (напр. хепарин). Употребата на калиеви добавки, калий-спестяващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, могат да доведат до значимо повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Ако едновременната употреба на гореспоменатите вещества се счита за подходяща, те трябва да бъдат използвани с повишено внимание и при често контролиране на серумния калий (вж. точка 4.5).

Диабетици:

При диабетици лекувани с перорални противодиабетни средства или инсулин гликемичният контрол трябва да бъде строго проследяван през първия месец на лечението с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.5).

Литиеви препарати:

Комбинирането на литиеви препарати с периндоприл по принцип не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол:

Комбинирането на периндоприл с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол по принцип не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Бременност и кърмене:

АСЕ инхибитори не трябва да се започват по време на бременност. Освен когато продължаването на АСЕ инхибиторното лечение се счита за съществено, пациенти планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност на употреба при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е необходимо да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Не се препоръчва употребата на периндоприл по време на кърмене.



Помощни вещества:

Поради наличието на лактоза, пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или Lapp лактазен дефицит не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици:

Пациенти приемащи диуретици и особено тези с дехидратация и/или водно-солеви нарушения могат да получат прекомерно намаляване на кръвното налягане след започване на терапия с АСЕ инхибитор. Вероятността за хипотензивни ефекти може да бъде намалена чрез спиране на диуретика, увеличаване на обема или приема на сол преди началото на терапията с ниски и нарастващи дози периндоприл.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол:

Макар че серумният калий обикновено остава в нормални граници, при някои пациенти лекувани с периндоприл може да настъпи хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на готварската сол могат да доведат до значимо увеличаване на серумния калий. По тази причина, комбинирането на периндоприл с горепосочените продукти не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако едновременната употреба е показана поради установена хипокалиемия, те трябва да се използват с повишено внимание и при чест контрол на серумния калий.

Литиеви препарати:

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните литиеви концентрации и токсични ефекти при едновременно въвеждане на литиеви препарати и АСЕ инхибитори. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да увеличи риска от литиева интоксикация и да засили и без това повишения риск от литиева интоксикация при прием на АСЕ инхибитори. Едновременната употреба на периндоприл и литиеви препарати не се препоръчва, но ако комбинацията е с доказана необходимост, трябва да се извърши внимателно проследяване на серумните литиеви концентрации (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), включително аспирин ≥ 3 g дневно:

Когато АСЕ инхибитори се въвеждат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дозировки, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с лоша предшестваща бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани и трябва да се предвиди контролиране на бъбречната функция в началото на комбинираното лечение, а след това – периодично.

Антихипертензивни средства и вазодилататори:

Едновременната употреба на такива средства може да засили хипотензивните ефекти на периндоприл. Едновременната употреба на нитроглицерин и други нитрати или вазодилататори може още повече да понижи кръвното налягане.



Антидиабетни средства:

Епидемиологични проучвания внушават, че едновременното въвеждане на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарствени средства (инсулинови препарати, орални хипогликемични средства) може да причини по-силен ефект на понижаване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Това явление е по-вероятно да се получи през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречни увреждания.

Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици:

Едновременната употреба на някои анестетични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да има за резултат допълнително понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

Симпатикомиметици:

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ инхибиторите.

Ацетилсалицилова киселина, тромболитици, бета-блокери, нитрати:

Периндоприл може да се използва едновременно с ацетилсалицилова киселина (когато се използва като тромболитик), тромболитици, бета-блокери и/или нитрати.

Златни препарати:

Има редки съобщения за нитритоидни реакции (симптоматиката включва зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотензия) при пациенти провеждащи лечение с инжекционни златни препарати (натриев ауротиомалат) едновременно с АСЕ инхибитор, включително периндоприл.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Употребата на АСЕ инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ инхибитори е противопоказана през 2-ия и 3-ия триместър на бременността (вж. точка 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск след АСЕ инхибиторна експозиция през първия триместър на бременността нямат окончателен характер; малко повишаване на риска обаче не може да бъде изключено. Освен когато продължаването на АСЕ инхибиторното лечение се счита за съществено, пациенти планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност на употреба при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е необходимо да се започне алтернативно лечение.

За АСЕ инхибиторната експозиция през втория и третия триместър се знае, че предизвиква фетотоксични ефекти при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатални токсични ефекти (бъбречна недостатъчност, хипотензия, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3). Когато има данни за АСЕ инхибиторна експозиция от втория триместър на бременността, препоръчва се ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотензия (вж също точка 4.3 и 4.4).

Кърмене:

Не е известно дали периндоприл се екскретира в кърмата при хора. По тази причина не се препоръчва употребата на ПРЕСТАРИУМ 2.5 mg, филмирани таблетки от кърмещи жени.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ПРЕСТАРИУМ няма пряко влияние върху способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти могат да настъпят индивидуални реакции, свързани с ниско кръвно налягане, особено в началото на лечението или в комбинация с други антихипертензивни лекарства.

В резултат на това може да бъде нарушена способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на лечение с периндоприл са наблюдавани следните нежелани реакции, които са категоризирани по честота, както следва:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Понижаване на хемоглобина и хематокрита, тромбоцитопения, левкопения/неутропения и случаи на агранулоцитоза или панцитопения се съобщават много рядко. При пациенти с вроден дефицит на глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназа има много редки съобщения за хемолитична анемия (вж. точка 4.4).

Нарушения на метаболизма и храненето:

С неизвестна честота: хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)

Психични нарушения:

Нечести: смущения на настроението или съня.

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие, замаяване, виене на свят, парестезии.

Много редки: обърканост.

Нарушения на очите:

Чести: зрителни смущения.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Чести: шум в ушите.

Сърдечни нарушения:

Много редки: аритмия, ангина пекторис и миокарден инфаркт, вероятно в резултат на прекомерна хипотензия при високорискови пациенти (вж. точка 4.4).

Съдови нарушения:

Чести: хипотензия и ефекти, свързани с хипотензията.

Много редки: инсулт, вероятно в резултат на прекомерна хипотензия при високорискови пациенти (вж. точка 4.4).

С неизвестна честота: васкулит

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: кашлица, диспнея.

Нечести: бронхоспазъм.



Много редки: еозинофилна пневмония, ринит.

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене, повръщане, болки в корема, нарушен вкус, диспепсия, диария, запек.

Нечести: сухота в устата.

Много редки: панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения:

Много редки: хепатит, цитостатичен или холестатичен (вж. точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: обрив, пруритус.

Нечести: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса, уртикария (вж. точка 4.4).

Много редки: мултиформен еритем.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулни крампи.

Нарушения на бъбреците и ливорните пътища:

Нечести: бъбречна недостатъчност.

Много редки: остра бъбречна недостатъчност.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: импотентност.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения.

Нечести: изпотяване.

Изследвания:

Могат да настъпят повишение на кръвната урея и плазмения креатинин, хиперкалиемия – обратима след спиране на приема – особено при наличието на бъбречна недостатъчност, тежка сърдечна недостатъчност и бъбречно-съдова хипертония. Има редки съобщения за повишаване на чернодробните ензими и серумния билирубин.

Клинични изпитвания:

През периода на рандомизация в проучването EUROPA, са били регистрирани само сериозните нежелани лекарствени реакции. Малък брой пациенти са имали сериозни нежелани реакции: 16 (0,3%) от всичките 6 122 получаващи периндоприл пациенти и 12 (0,2%) от всичките 6 107 получаващи плацебо пациенти. Сред пациентите лекувани с периндоприл, хипотензия е наблюдавана при 6 пациенти, ангионевротичен оток при 3 пациенти и внезапен сърдечен арест при 1 пациент. Повече пациенти са се оттеглили, поради кашлица хипотензия или други видове непоносимост от тези лекувани с периндоприл, отколкото от тези получаващи плацебо, съответно 6,0% (n=366) versus 2,1% (n=129).

4.9 Предозиране

Налице е ограничено количество данни за предозиране при хора. Симптомите, свързани с предозиране на ACE инхибитори могат да включват хипотензия, циркулаторен шок, електролитни



нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замайване, тревожност и кашлица.

Препоръчаното лечение на предозирането е интравенозна инфузия на разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). При поява на хипотензия, пациентът трябва да бъде поставен в положението за лечение на шок. Ако е налично, може да се има предвид също и лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини. Периндоприл може да бъде отстранен от общото кръвообращение чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). Поставянето на пейсмейкър е показано при резистентна на лечение брадикардия. Жизнените показатели, серумните електролити и концентрацията на креатинина трябва да се контролират непрекъснато.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори, обикновени, АТС код: С09А А04

Периндоприл е инхибитор на ензима, който превръща (конвертира) ангиотензин I в ангиотензин II (Ангиотензин-Конвертиращ Ензим, АСЕ). Конвертиращият ензим, или киназа, е екзопептидаза, която дава ход на превръщането на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II, а също така предизвиква разграждане на вазодилататора брадикинин в неактивен хептапептид. Инхибирането на АСЕ има за резултат намаляване на концентрацията на ангиотензин II в плазмата, което води до повишена плазмена ренинова активност (чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка на рениновото освобождаване) и понижава секрецията на алдостерон. Тъй като АСЕ инактивира инхибицията на брадикинин, инхибирането на АСЕ води и до повишена активност на циркулиращите и локални каликреин-кининови системи (и по този начин до активиране на простагландиновата система). Вероятно този механизъм допринася за хипотензивното действие на АСЕ инхибиторите и е отчасти отговорен за някои от техните странични ефекти (напр. кашлица).

Периндоприл действа чрез активния си метаболит периндоприлат. Другите негови метаболити не показват инхибиране на АСЕ активността *in vitro*.

Хипертония:

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония: лека, умерена и тежка; наблюдава се понижение на систолното и диастолното кръвно налягане, както в легнало положение по гръб, така и в изправено положение.

Периндоприл намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижаване на кръвното налягане. Вследствие на това, периферният кръвоток нараства, без да се наблюдава ефект върху сърдечната честота.

Бъбречният кръвоток по правило нараства, докато скоростта на гломерулната филтрация обикновено остава непроменена.

Антихипертензивната активност е максимална между 4 и 6 часа след еднократно въвеждане и се запазва минимум 24 часа: ефектите в периода на концентрационен минимум са около 87-100 % от ефектите при пикова концентрация.

Понижението на кръвното налягане настъпва бързо. При нерезистентни пациенти нормализацията настъпва в рамките на един месец и се задържа без настъпване на тахифилаксия.

Прекъсването на лечението не води до ефект на отнемане.

Периндоприл намалява левокамерната хипертрофия.

При хора е потвърдено, че периндоприл има съдоразширяващи свойства. Той подобрява еластичността и намалява отношението медия/лумен на малките артерии.



Допълнителното лечение с тиазиден диуретик произвежда синергично действие от адитивен тип. Комбинацията от ACE инхибитор и тиазид намалява също и риска от хипокалиемия предизвикана от диуретичното лечение.

Сърдечна недостатъчност:

Периндоприл намалява сърдечната работа чрез понижаване на преднатоварването и на следнатоварването.

Проучванията при пациенти със сърдечна недостатъчност са показали:

- понижаване на наляганията на пълнене на лявата и дясната камера,
- понижаване на общото периферно съдово съпротивление,
- увеличение на сърдечния дебит и подобрене на сърдечния индекс.

В сравнителни проучвания първото въвеждане на 2,5 mg периндоприл аргинин на пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност не е било свързано със значимо намаляване на кръвното налягане в сравнение с плацебо.

Пациенти със стабилна коронарна болест:

Проучване EUROPA е многоцентрово, международно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване с продължителност 4 години.

Дванадесет хиляди двеста и осемнайсет (12 218) пациенти на възраст над 18 години са били рандомизирани да получават 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентно на 10 mg периндоприл аргинин) (n=6 110) или плацебо (n=6 108).

Изпитваната популация е била с данни за коронарна болест без данни за клинични симптоми на сърдечна недостатъчност. Като цяло, 90% от пациентите са били с предшестващ миокарден инфаркт и/или предшестваща коронарна реваскуларизация. Повечето от пациентите са получили изпитвания лекарствен продукт в допълнение към конвенционална терапия, включително тромбоцитни инхибитори, липидопонижаващи средства и бета-блокери.

Основният критерий за ефикасност е бил комбинацията от сърдечносъдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт и/или сърдечен арест с успешна ресусцитация. Лечението с 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентно на 10 mg периндоприл аргинин) веднъж дневно е довело до статистически значима абсолютна редукция на първичния краен резултат от 1,9% (релативна редукция на риска (RRR) от 20%, 95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

При пациенти с анамнестични данни за миокарден инфаркт и/или реваскуларизация, е била наблюдавана абсолютна редукция на първичния краен резултат от 2,2%, съответстващо на RRR от 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – p<0,001), в сравнение с плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

След орално приложение абсорбцията на периндоприл е бърза и максимална концентрация се достига за по-малко от 1 час. Плазменият полу-живот на периндоприл е равен на 1 час.

Периндоприл е лекарствен предшественик. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достига кръвообращението под формата на активния метаболит периндоприлат. Освен активния периндоприлат, периндоприл дава пет други метаболита, всичките неактивни. Максималната плазмена концентрация на периндоприлат се достига в рамките на 3 до 4 часа.

Тъй като приемането на храна намалява конверсията до периндоприлат, а с това и бионаличността, периндоприл аргинин трябва да бъде приеман перорално в еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

Демонстрирана е линейна зависимост между приетата доза периндоприл и плазмената ѝ експонация.

Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързването на периндоприлат с плазмените белтъци е 20%, главно с ангиотензин-конвертиращия ензим, но е зависимо от концентрацията.

Периндоприлат се елиминира с урината, а крайният полу-живот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, което означава достигане на равновесни концентрации в рамките на 4 дни.

Елиминирането на периндоприлат е понижено при напреднала възраст, а също така и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност. При бъбречна недостатъчност е желателна корекция на дозата в зависимост от степента на увреждане (креатининовия клирънс).

Диализният клирънс на периндоприлат е равен на 70 ml/min.

Кинетиката на периндоприлат е променена при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на молекулата-майка е намален наполовина. Количеството образуван периндоприлат, обаче, не намалява и по тази причина не се изисква корекция на дозата (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучванията за хронична токсичност при перорално въвеждане (плъхове и маймуни), прицелният орган е бъбрекът, с обратим характер на увреждането.

Не е наблюдаван мутагенен потенциал в *in vitro* или *in vivo* проучвания.

Проучванията за репродуктивна токсичност (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не са показали данни за ембриотоксичност или тератогенност. За инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим като клас, обаче, е показано, че предизвикват неблагоприятни ефекти върху късното фетално развитие водещи до фетална смърт и вродени дефекти при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и повишение на перинаталната смъртност.

В дългосрочни проучвания при плъхове и мишки не са установени данни за канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Малтодекстрин

Хидрофобен колоиден силициев диоксид

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Филмово покритие:

Глицерол

Хипромелоза

Макрогол

Магнезиев стеарат

Титанов диоксид

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте контейнера плътно затворен, за да се предпази от влага.



6.5 Данни за опаковката

30 таблетки в бял полипропиленов контейнер за таблетки, снабден с полиетиленов ограничител и бяла непрозрачна запушалка, съдържаща изсушаващ гел.
Кутия с 1 контейнер от 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Ненужните лекарствени продукти не трябва да се изхвърля в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Върнете ги в аптека или попитайте Вашия фармацевт как да ги унищожите в съответствие с местните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
22 rue Garnier
92200 Neuilly sur Seine – Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ 20060281

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13.06.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07.2008

