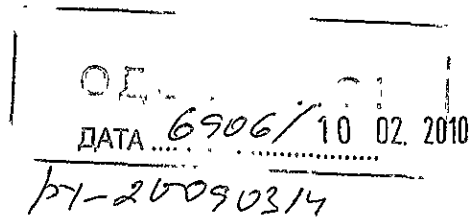


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Stopress 8 mg, tablets /Стопрес 8 mg таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 8 mg терт-бутиламинов периндоприл / perindopril tert-butylamine, което се равнява на 6.67 mg периндоприл

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, кръгли и плоски таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на хипертония

Сърдечна недостатъчност

Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност

Стабилна коронарна болест на сърцето

Намаляване риска от сърдечно-съдови инциденти при пациенти с анамнеза за прекаран инфаркт на миокарда и/или реваascularизация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчва се perindopril да се приема веднъж дневно сутрин преди хранене. Дозата трябва да бъде индивидуализирана съобразно профила на пациента /виж т. 4.4/ и повлияването на кръвното налягане.

Хипертония

Perindopril може да се използва като монотерапия или в комбинация с антихипертензивни средства от друг клас. Препоръчаната начална доза е 4 mg давана веднъж дневно сутрин.

При пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостерон система /по-специално при реноваскуларна хипертония, нарушения на водно-солевия баланс, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония/, след приема на началната доза може да се наблюдава рязко понижаване на кръвното налягане. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 2 mg и лечението трябва да започне под лекарски контрол.

Дозата може да се увеличава до 8 mg веднъж дневно след едномесечно лечение.

След започване на лечението с perindopril може да настъпи симптоматична хипотония, по-вероятно при пациенти, които се лекуват едновременно с диуретици. Затова е необходимо повишено внимание, тъй като тези пациенти могат да имат нарушение на водно и/или солевия баланс.

При възможност диуретикът трябва да се спре 2 до 3 дни преди началото на терапията с perindopril (виж т. 4.4).



При хипертензивни пациенти, при които диуретикът не може да се спре, терапията с perindopril трябва да започне с доза от 2 mg. Бъбречната функция и серумният калий трябва да бъдат под наблюдение. Следващата доза perindopril трябва да се адаптира според повлияването на кръвното налягане. При необходимост терапията с диуретици може да се възобнови.

При пациенти в напреднала възраст лечението трябва да започне с доза от 2 mg, която може прогресивно да се увеличава до 4 mg след един месец, а след това до 8 mg, ако е необходимо, в зависимост от бъбречната функция /виж таблицата по-долу/.

Симптоматична сърдечна недостатъчност

Препоръчва се perindopril, обикновено заедно с не-съхраняващ калия диуретик и/или дигоксин и/или бета-блокери, да се прилага под строг лекарски контрол, с препоръчителна начална доза от 2 mg, приемана сутрин. Тази доза може да се увеличава с по 2 mg през интервали от най-малко 2 седмици до достигане на 4 mg веднъж дневно, ако се понася добре. Корекцията на дозата зависи от клиничния отговор на отделния пациент.

При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност и такива, изложени на висок риск /пациенти с увредена бъбречна функция и тенденция за електролитен дисбаланс, пациенти получаващи едновременно и диуретици и/или лечение с вазодилататори/, лечението трябва да се провежда под строг лекарски контрол /виж 4.4/.

При пациенти, изложени на висок риск от симптоматична хипотония, например пациенти с нарушен водно-електролитен баланс, такива с хиповолемия или пациенти на масивна терапия с диуретици, тези състояния трябва да бъдат коригирани, ако е възможно, преди започване на терапия с perindopril. Необходимо е да се проследява кръвното налягане, бъбречната функция и стойностите на серумния калий, както преди, така и по време на лечението с perindopril /виж 4.4/

Стабилна коронарна болест на сърцето

При пациенти с бъбречно увреждане дозировката трябва да се определя според креатининовия клирънс както е описано в Таблица 1 по-долу:

Таблица 1: Корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчвана доза
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg на ден
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg на ден
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg през ден
Пациенти на хемодиализа *, $Cl_{CR} < 15$	2 mg в деня на диализата

*Клирънсът на perindopril при диализа е 70 ml/min. При пациенти на хемодиализа дозата трябва да се приеме след диализа.

Корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане не се налага коригиране на дозата /виж 4.4 и 5.2/.

Приложение при деца

Не се препоръчва употребата на Stopress таблетки при деца поради липсата на данни за безопасността и ефикасността (вж. точка 5.1 и 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество perindopril или към някое от помощните вещества или към друг АКЕ-инхибитор;
- Анамнеза за ангиоедем във връзка с предшестваща терапия с АКЕ инхибитор;



- Наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- По време на втория и третия триместър на бременността /вж точки 4.4 и 4.6/.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Стабилна коронарна болест на сърцето

Ако през първия месец на лечение с периндоприл настъпи епизод на нестабилна ангина пекторис /независимо от тежестта/, трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск преди да продължи лечението.

Хипотония

АКЕ-инхибиторите могат да предизвикат спадане на кръвното налягане. Симптоматичната хипотония се наблюдава рядко при хипертоници без усложнения и е по-вероятно да настъпи при пациенти с нарушен водно-солеви баланс, например вследствие лечение с диуретици, хранителен режим с ограничение на солта, диализа, диария или повръщане, или такива, които имат тежка ренин-зависима хипертония /вж точка 4.5 и 4.8/. При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, със или без придружаваща бъбречна недостатъчност, е наблюдавана симптоматична хипотония. Най-голяма е вероятността за това при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, свързана с употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатремия или функционално бъбречно увреждане. При пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, началото на терапията и корекцията на дозата трябва да се извършват под строг контрол /вж точка 4.2 и 4.8/. Същото важи и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното спадане на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

В случай на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и ако е необходимо, да се направи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Ако настъпи преходна хипотензивна реакция, тя няма да означава противопоказание за по-нататъшно дозиране, което може да става без затруднение щом кръвното налягане се повиши след увеличаване на циркулаторния обем.

При някои пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, приложението на периндоприл може да предизвика допълнително понижаване на системното кръвно налягане. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за прекратяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи намаляване на дозата или спиране на perindopril.

Стеноза на аортната и митралната клапа/ Хипертрофична кардиомиопатия

Подобно на другите АКЕ-инхибитори, perindopril трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изходящия поток от лявата камера като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Бъбречно увреждане

В случай на бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 ml/min), началната доза perindopril трябва да се коригира съобразно креатининовия клирънс на пациента /вж точка 4.2/ и в зависимост от отговора на пациента към лечението. Рутинното проследяване на стойностите на калия и креатинина е част от нормалната медицинска практика /вж точка 4.8/.

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, хипотензията последвана от започване на терапия с АКЕ-инхибитори може да доведе до по-нататъшно увреждане на бъбречната функция. В такива ситуации се съобщава за остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима.

При някои пациенти с двустранна бъбречна артериална стеноза или стеноза на артерията при единствен бъбрек, които са лекувани с АКЕ-инхибитори, са наблюдавани повишени стойности на уреята и серумния креатинин, обикновено обратими след прекратяване на лечението. Това важи особено за пациенти с бъбречна недостатъчност. При наличие също и на реноваскуларна дисрегулация, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне под строг лекарски контрол с ниски дози и внимателно титриране.



като лечението с диуретици може да допринесе за горното, то трябва да се прекрати и бъбречната функция да се следи през първите седмици от терапията с perindopril.

При някои хипертензивни пациенти без данни за предшестващо бъбречно-съдово заболяване, са наблюдавани повишени стойности на уреята и серумния креатинин, обикновено незначителни и преходни, особено когато perindopril е прилаган едновременно 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 perindopril.

Пациенти на хемодиализа

Съобщава се за анафилактични реакции при пациенти на диализа с високофлуксни мембрани и лекувани едновременно с АСЕ-инхибитор. При тези пациенти трябва да се помисли за използване на друг тип диализни мембрани или на различен клас антихипертензивно средство.

Трансплантация на бъбрек

Няма опит по отношение приложението на perindopril при пациенти с наскоро проведена бъбречна трансплантация.

Свърхчувствителност/ Ангиоедем

Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори., включително и perindopril /виж точка 4.8/. Това може да настъпи във всеки момент по време на лечението. В такива случаи трябва веднага да се прекрати приема на perindopril и да започне мониториране, което да продължи до пълното изчезване на симптомите. В случаите, когато отокут засяга само лицето и устните, състоянието се овладява без лечение, макар, че антихистамините са от полза за облекчаване на симптомите.

Ангиоедем с ларингеален едем може да се окаже фатален. Ако са засегнати езика, глотиса или ларинкса, което може да предизвика обструкция на дихателните пътища, трябва веднага да се приложат спешни мерки за лечение. Те могат да включват прилагането на адреналин и/или поддържане на проходимостта на дихателните пътища. Пациентът трябва да бъде под строг лекарски контрол до пълното и трайно изчезване на симптомите.

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим предизвикват в по-висока степен ангиоедем при чернокожи пациенти в сравнение с не-чернокожи.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем без връзка с терапия с АСЕ-инхибитори могат да са изложени на по-висок риск от възникване на ангиоедем докато приемат АСЕ-инхибитор. /виж точка 4.3/

Анафилактични реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL)

В редки случаи пациенти получаващи АСЕ-инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстран сулфат, получават животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции се избягват като временно се прекрати терапията с АСЕ-инхибитор преди всяка афереза.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

Пациентите, които приемат АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение /например humanportera venom/ получават анафилактични реакции. Тези реакции могат да се избегнат при тези пациенти при временно спиране на АСЕ-инхибиторите, но се появяват отново при непреднамерено повторно натоварване.

Чернодробна недостатъчност

В редки случаи АСЕ-инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и преминава във фулминантна некроза на черния дроб и /понякога/ завършва със смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти на АСЕ-инхибитори, които развиват жълтеница или повишени стойности на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на АСЕ-инхибитор и да получат подходяща медицинска помощ /виж точка 4.8/.

Неутропения/ Агранулоцитоза/ Тромбоцитопения/ Анемия



При пациенти лекувани с АКЕ-инхибитори се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и липса на усложняващи фактори, рядко възниква неутропения. Perindopril трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти с колагенно съдово заболяване, на имуноподтискаща терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако е налице съществуваща увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивна терапия с антибиотици. Ако се използва perindopril при такива пациенти, препоръчително е да се изследва периодично броя на левкоцитите, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за признаци на инфекция.

Раса

АКЕ-инхибиторите предизвикват в по-висока степен ангиоедем при чернокожи пациенти отколкото при представители на други раси. Подобно на другите АКЕ-инхибитори, perindopril може да има по-малък ефект за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при не-чернокожи, вероятно поради преобладаване на по-ниски ренинови нива сред чернокожите популации с хипертония.

Кашлица

Има съобщения за поява на кашлица при употребата на АКЕ-инхибитори. Обикновено кашлицата е непродуктивна, упорита и изчезва след прекратяване на терапията. Индуцираната от АКЕ-инхибитор кашлица трябва да се счита за част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургична интервенция/ Анестезия

При пациенти, подложени на сериозна хирургична интервенция или по време на анестезия с лекарства, които предизвикват хипотония, perindopril може да блокира образуването на ангиотензин II вследствие на компенсаторното освобождаване на ренин. Лечението трябва да се преустанови един ден преди хирургичната интервенция. Ако настъпи хипотония, за която се смята, че се дължи на този механизъм, тя може да се коригира чрез увеличаване на циркулаторния обем.

Хиперкалемия

Повишени стойности на серумния калий са наблюдавани при някои пациенти, лекувани с АКЕ-инхибитори, в това число и perindopril. На риск от хиперкалемия са изложени пациентите с бъбречна недостатъчност, неовладян захарен диабет или такива, които приемат едновременно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, или пациенти, които вземат други лекарства свързани с повишено ниво на серумния калий /например хепарин/. Ако се налага едновременно прилагане на горните лекарства, препоръчително е да се следи редовно нивото на серумния калий.

Пациенти със захарен диабет

При диабетици, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, нивото на кръвната захар трябва редовно да се контролира през първия месец от лечение с АКЕ-инхибитор /виж точка 4.5/.

Литий

Обикновено не се препоръчва използването на комбинация от литий и perindopril /виж точка 4.5/.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калиеви заместители на солта

Обикновено не се препоръчва комбинация от perindopril и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калиеви заместители на солта /виж точка 4.5/.

Бременност

АКЕ-инхибитори не трябва да се използват по време на бременност. Освен ако не се налага продължаване на терапията с АКЕ-инхибитор, пациентките, които планират бременност, трябва да преминават на лечение с друго антихипертензивно средство, което има доказан профил за безопасност при бременност. Когато се установи бременност, лечението с АКЕ-инхибитор трябва незабавно да се прекрати и при нужда да се назначи друго лечение /виж т. 4.3 и 4.6/

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Диуретици

Пациенти на диуретици и особено тези, които имат дехидратация и/или нарушение във водно-солевия баланс, може да се наблюдава прекомерно спадане на кръвното налягане след започване на терапия с АКЕ-инхибитор. Възможните хипотензивни ефекти могат да се намалят чрез спиране на диуретика, увеличаване на циркулаторния обем или приема на сол преди началото на терапията с ниски и увеличаващи се дози perindopril.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калиеви заместители на солта

Макар, че нивото на серумния калий обикновено остава в нормални граници, при някои пациенти лекувани с perindopril може да настъпи хиперкалемия. Калий-съхраняващите диуретици /например спиронолактон, триамтерен или амилорид/, калиевите добавки или калиевите заместители на солта могат да предизвикат значително повишаване на нивото на серумния калий. Ето защо не се препоръчва комбинация между perindopril и горните лекарства /виж точка 4.4/. Ако е показано едновременно приложение поради проявена хипокалемия, то трябва да става с повишено внимание и с често проследяване на нивото на серумния калий.

Литий

Съобщава се за обратимо повишение на серумните концентрации на литий и токсичност при едновременно приложение на литий и АКЕ-инхибитори. Едновременното приложение на тиазидни диуретици може да повиши риска от литиева токсичност и да засили вече повишения риск от литиева токсичност при АКЕ-инхибитори. Не се препоръчва употребата на perindopril с литий, но ако комбинацията е необходима, трябва внимателно да се следят серумните нива на литий /виж точка 4.4/.

Нестероидни противовъзпалителни средства /НСПВС/ включително аспирин ≥ 3 g/ден

Приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали антихипертензивния ефект на АКЕ-инхибиторите. Освен това, НСПВС и АКЕ-инхибиторите имат адитивен ефект по отношение повишаване нивото на серумния калий, което може да предизвика влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. В редки случаи може да настъпи бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция, например при пациенти в напреднала възраст или с дехидратация.

Антихипертензивни средства и вазодилататори

Едновременното приложение на тези средства може да засили хипотензивния ефект на perindopril. Едновременното приложение с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може още повече да понижи кръвното налягане.

Антидиабетни средства

Епидемиологичните проучвания показват, че едновременното приложение на АКЕ-инхибитори и антидиабетни лекарства /инсулини, перорални хипогликемични средства/ може да предизвика понижаващ кръвната глюкоза ефект с риск от хипогликемия. Това явление е по-вероятно да се прояви през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

Ацетилсалицилова киселина, тромболитици, бета-блокери, нитрати

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

Трициклични антидепресанти/ Антипсихотици/ Анестетици

Едновременното приложение на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АКЕ-инхибитори може да доведе до още по-голямо понижаване на кръвното налягане /виж точка 4.4/.

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да понижат антихипертензивния ефект на АКЕ-инхибиторите.



4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Употребата на АКЕ-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността /виж точка 4.4/. Употребата на АКЕ-инхибитори е противопоказана през втория и третия триместър на бременността /виж т. 4.3 и 4.4/.

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АКЕ-инхибитори по време на първия триместър от бременността, не са заключителни; все пак не може да се изключи едно слабо повишение на риска. Освен ако е абсолютно необходимо да се продължи терапията с АКЕ-инхибитор, пациентките, които планират бременност, трябва да преминават на лечение с алтернативно антихипертензивно средство, което има доказан профил на безопасност при бременност. Когато се установи бременност, лечението с АКЕ-инхибитори трябва незабавно да се преустанови и при необходимост да започне алтернативна терапия. Известно е, че терапия с АКЕ-инхибитори през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност при хора /намалена бъбречна функция, олигохидрамниос, забавяне осификацията на черепа/ и неонатална токсичност /бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалемия/. /виж т. 5.3 /. Ако експозицията на АКЕ-инхибитор се случи от втория триместър на бременността, препоръчва се изследване с ултразвук на бъбречната функция и черепа. Малки деца, чиито майки са приемали АКЕ-инхибитори, трябва да бъдат под строг контрол за хипотония /виж т. 4.3 и 4.4/.

Кърмене

Тъй като няма данни относно приложение на Стопрес по време на кърмене, Стопрес не се препоръчва. Трябва да се премине на лечение с алтернативно средство с доказан профил на безопасност при кърмене, особено при новородени и недоносени кърмачета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Понякога може да настъпи замаяване или умора, които трябва да се вземат под внимание при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на лечението с perindopril са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции, които са групирани по честота.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$), неизвестни (честотата не може да се определи от наличните данни).

Психични нарушения:

Нечести: нарушения в настроението или съня

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие, замаяване, световъртеж, парестезия

Много редки: объркване

Нарушения на очите:

Чести: зрителни нарушения

Нарушения на ухото и лабирнта:

Чести: шум в ушите

Съдови нарушения:

Много редки: аритмия, ангина пекторис, инфаркт на миокарда и инсулт, вероятно като следствие хипотония при високо рискови пациенти /виж точка 4.4/

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения:



Чести: кашлица, диспнея
Нечести: бронхоспазъм
Много редки: еозинофилна пневмония, ринит

Гастроинтестинални нарушения:

Чести: гадене, повръщане, коремна болка, променен вкус, диспепсия, диария, констипация
Нечести: сухота в устата
Много редки: панкреатит

Хепатобилиарни нарушения:

Чести: обрив, зачервяване
Нечести: ангиоедем на лице, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса, уртикария /виж точка 4.4/
Много редки: еритема мултиформе

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: бъбречна недостатъчност
Много редки: остра бъбречна недостатъчност

Нарушения на репродуктивната система и гърдите:

Нечести: импотентност

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения
Нечести: изпотяване

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много рядко се съобщава за понижени стойности на хемоглобин и хематокрит, тромбоцитопения, левкопения/неутропения и случаи на агранулоцитоза или панцитопения. При пациенти с вроден дефицит на G-6PDH има редки съобщения за хемолитична анемия.

Изследвания:

Възможно е да настъпи повишение в стойностите на кръвната урея и плазмения креатинин, както и хиперкалемия, които са обратими при прекъсване на лечението, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност, тежка сърдечна недостатъчност и реноваскуларна хипертония. Рядко се съобщава за повишение в стойностите на чернодробните ензими и серумния билирубин.

Клинични изпитвания:

По време на периода на рандомизиране на изпитването EUROPA са събрани само сериозни нежелани лекарствени реакции. Само малък брой пациенти са показали сериозни нежелани лекарствени реакции: 16(0.3%) от 6122 пациенти на perindopril и 12(0.2%) от 6107 пациенти на плацебо. При пациентите лекувани с perindopril се съобщава за хипотония при 6 пациенти, ангиоедем при 3 пациенти и внезапно спиране на сърдечната дейност при 1 пациент. Поради поява на кашлица, хипотония или други ефекти на непоносимост, повече са пациентите, лекувани с perindopril, които са прекъснали лечението, отколкото тези на плацебо – 6.0% (n=366) спрямо 2.1% (n=129) съответно.

4.9 Предозиране

Има ограничени данни за предозиране при хора. Симптомите, свързани с предозиране на ACE-инхибитори, могат да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяване, безпокойство и кашлица.



Препоръчаното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на нормален физиологичен разтвор. Ако настъпи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в положение за шок. При възможност може да се помисли и за лечение с ангиотензин II инфузия и/или интравенозно приложение на катехоламини. Отстраняването на perindopril и perindoprilat от кръвообращението става чрез хемодиализа /виж точка 4.4/. Терапия с пейсмейкър се препоръчва в случаи на брадикардия, която е резистентна на лечение. През цялото време трябва да се следят жизнените показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Агенти, действащи върху системата ренин-ангиотензин, АКЕ-инхибитори, обикновени; АТС код: C09A D04

Perindopril е инхибитор на ензима, който конвертира ангиотензин I в ангиотензин II /ангиотензин-конвертиращ ензим – АКЕ/

Конвертиращият ензим или киназа, представлява екзопептидаза, която позволява превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторен ангиотензин II, а така също причинява разпадането на вазодилатора брадикинин в неактивен хептапептид.

Инхибирането на АКЕ води до редуция на ангиотензин II в плазмата, което води до повишена активност на плазмения ренин /чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка на освобождаване на ренин/ и намалено отделяне на алдостерон. Тъй като АКЕ дезактивира брадикинина, инхибирането на АКЕ води също до повишена активност на циркулиращата и локалната каликрейн-кининова система /като по този начин активира и простагландиновата система/. Възможно е този механизъм да допринесе за ефекта на понижаване кръвното налягане на АКЕ-инхибиторите и отчасти да бъде причина за някои от техните странични реакции /например кашлица/.

Perindopril действа чрез своя неактивен метаболит – периндоприлат. Другите метаболити не показват инхибиране на активността на АКЕ in vitro.

Хипертония

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

Perindopril редуцира периферната съдова резистентност, като по този начин води до понижаване на кръвното налягане. Вследствие на това периферният кръвоток се увеличава, без ефект върху сърдечната честота.

Бъбречният кръвоток се увеличава по правило, докато гломерулната филтрация (GFR) остава непроменена.

Антихипертензивната активност е максимална между 4 и 6 час след еднократна доза и продължава най-малко 24 часа; ниските стойности са около 87-100% от пиковите стойности.

Кръвното налягане бързо спада. Повлияващите се пациенти постигат нормални стойности в рамките на 1 месец, които се задържат без развитие на тахифилаксия.

Прекратяването на лечението не води до ребаунд ефект.

Perindopril намалява хипертрофията на лявата камера.

Има доказателства, че при хора perindopril показва вазодилаторни свойства. Той подобрява еластичността на голямата артерия и намалява съотношението медия/лумен на малките артерии.

Съпътстващата терапия с тиазидни диуретици дава синергичен ефект от адитивен тип. Комбинацията от АКЕ-инхибитор и тиазид също така намалява риска от хипокалемия индуцирана от лечението с диуретици.

Сърдечна недостатъчност:



Perindopril намалява работата на сърцето, като намалява пред- и след-натоварването.

Проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност показват:

- понижаване на налягането на пълнене на лявата и дясна камера,
- намалена тотална периферно- съдова резистентност,
- повишаване на сърдечния ударен обем и подобряване на сърдечния индекс.

В сравнителни проучвания първото приложение на 2 mg perindopril при пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност не се свързва с някакво значително понижаване на кръвното налягане в сравнение с плацебо.

Пациенти със стабилна коронарна болест на сърцето

Проучването EUROPA е мултицентрово, международно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване с продължителност от 4 години.

Дванадесет хиляди двеста и осемнадесет (12218) пациенти над 18 годишна възраст са рандомизирани на perindopril 8 mg (n=6110) или плацебо (n=6108).

Популацията включена в изпитването е била с доказана коронарна болест на сърцето, но без клинични признаци на сърдечна недостатъчност.

Общо 90% от пациентите са имали предшестващ инфаркт на миокарда и/или реваскуларизация.

По-голямата част от пациентите са получили лекарството от изпитването в допълнение към конвенционалната терапия включваща тромбоцитни инхибитори, липидопонижаващи средства и бета-блокери.

Основният критерий за ефикасност е съвкупността от сърдечно-съдова смъртност, нефатален инфаркт на миокарда и/или сърдечен арест с успешна реанимация. Лечението с perindopril 8 mg е довело до значително абсолютно понижаване на изходната стойност с 1.9% (намаляване на относителния риск с 20%, 95% CI/9.4; 28.6/- p<0.001). При пациенти с анамнеза за предшестващ инфаркт на миокарда и/или реваскуларизация се наблюдава абсолютно понижаване с 2.2% съответстващо на RRR 22.4%(95%CI/12.0; 31.6/ - p<0.001) в изходните стойности, в сравнение с плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение perindopril се резорбира бързо и пиковите концентрации се достигат след 1 час. Бионаличността е 65 до 70%.

Около 20% от общото абсорбирано количество perindopril се превръща в активния метаболит периндоприлат. Освен активния метаболит, perindopril се разгражда до пет неактивни метаболити. Плазменият полуживот на perindopril е 1 час. Пиковата плазмена концентрация на perindopril се достига в рамките на 3 до 4 часа.

Приемът на храна забавя превръщането в периндоприлат, а следователно и бионаличността, затова perindopril трябва да се приема перорално като единична дневна доза сутрин преди хранене.

Обемът на разпределение е приблизително 0.2 l/kg за несвързан периндоприлат. Свързването с плазмените протеини е незначително /свързването на периндоприлат с ангиотензин конвертиращия ензим е по-малко от 30%/, но е зависимо от концентрацията.

Perindopril се елиминира с урината и елиминационният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 3 до 5 часа. Дисоциацията на perindoprilat свързан с ангиотензин конвертиращия ензим води до „ефективен“ елиминационен полуживот от 25 часа, което води до постигане на равновесно състояние в рамките на 4 дни.

Не се наблюдава кумулиране на perindopril след многократен прием.

Елиминирането на периндоприлат намалява при пациенти в напреднала възраст, а също и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност. Коригирането на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност е желателно, в зависимост от степента на увреждане /креатининът е по-висок



Диализният клирънс на периндоприлат се равнява на 70 ml/min.

Кинетиката на perindopril се променя при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на молекулата-майка се редуцира наполовина. Количеството на образувания периндоприлат, обаче, не се намалява и затова не се налага корекция на дозата /виж също т. 4 2 и 4 4/.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за хронична токсичност с перорално приложение /при плъхове и маймуни/, прицелният орган е бъбрека, с обратими увреждания.

При проучвания in vitro и in vivo няма данни за мутагенност.

Проучванията за репродуктивна токсичност /при плъхове, мишки, зайци и маймуни/ не показват признаци за ембриотоксичност или тератогенност. Има данни, обаче че инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, като клас, индуцират нежелани лекарствени реакции върху късното развитие на плода, което води до фетална смърт и вродени дефекти при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и увеличена пери- и постнатална смъртност.

Не се наблюдава карциногенност при дългосрочни проучвания с плъхове и мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Кросповидон тип А
Кополимер на бутил метакрилат
Колоидален хидрофобен силиций, безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Блистерни опаковки ACLAR/PVC/алуминий в картонени кутии
Опаковка с 30 таблетки

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19 Pelplinska Street, 83-200 Starogard Gdariski, Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



8. **НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

<{ДД/ММ/ГГГГ}> <{ДД месец ГГГГ}>

10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

<{ММ/ГГГГ}>

