

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Prenessa 2 mg tablets
Пренеса 2 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2 mg: Всяка таблетка съдържа 2 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*), еквивалентен на 1,669 mg периндоприл.

Помощни вещества:

2 mg Всяка таблетка съдържа 30,2 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Таблетките са бели до почти бели, кръгли, леко двойно изпъкнали таблетки със скосени ръбове.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на хипертония

Сърдечна недостатъчност

Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност

Стабилна форма на коронарна болест на сърцето:

Намаление на риска от сърдечно-съдови инциденти при пациенти с преживян инфаркт на миокарда и / или реваскуларизация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение

Препоръчително е периндоприл да се приема веднъж дневно, сутрин преди хранене.

Дозата трябва да бъде индивидуализирана според профила на пациента (вж. точка 4.4) и отговора на кръвното налягане.

Хипертония

Периндоприл може да се прилага самостоятелно или в комбинация с други класове антихипертензивни средства.

Препоръчителната начална доза е 4 mg веднъж дневно сутрин.

При пациенти със значително активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (особено с реноваскуларна хипертония, недостатъчен прием на сол и/или с хиповолемия, сърдечна декомпенсация или с тежка хипертония) може да се получи прекомерно понижаване на

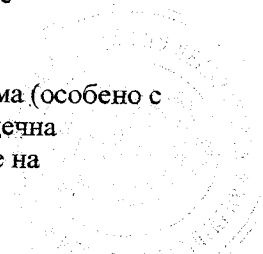
ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20100180

Разрешение № 9334 / 16.04.2010

Одобрение №



артериалното налягане след първоначалната доза. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 2 mg, като началото на лечението трябва да става под лекарско наблюдение.

Дозата може да се повиши до 8 mg веднъж дневно след един месец на лечение.

След започване на лечение с периндоприл може да възникне симптоматична хипотония. Това е по-вероятно да се получи при пациенти, които се лекуват едновременно с диуретици. Поради това при такива пациенти се препоръчва предпазливост, тъй като те могат да имат нарушения на водно-солевия баланс и да се развие хиповолемия.

По възможност употребата на диуретика трябва да се преустанови 2 до 3 дни преди началото на лечението с периндоприл (виж раздел 4.4).

При пациенти с хипертония, които не могат да преустановят употребата с диуретика, лечението с периндоприл трябва да се започне с доза от 2 mg. Трябва да се проследяват бъбречната функция и серумния калий. Последващите дози на периндоприл трябва да се коригират според отговора на артериалното налягане. Ако е наложително, лечението с диуретика може да се възобнови.

При пациенти в старческа възраст лечението трябва да започне с доза от 2 mg, която може да се увеличи до 4 mg след един месец и след това, ако е необходимо до 8 mg, в зависимост от бъбречната функция (виж таблицата по-долу).

Симптоматична сърдечна недостатъчност

Препоръчва се лечението с периндоприл, обикновено свързано с употребата на калий-губещ диуретик и/или дигоксин и/или бета блокер, да се започва под внимателно лекарско наблюдение с препоръчителна начална доза от 2 mg, приемана сутрин. Тази доза може да се увеличава с 2 mg на интервали не по-малки от 2 седмици до 4 mg веднъж дневно, ако се понася добре. Коригирането на дозата трябва да се основава на клиничния отговор на отделния пациент.

При тежка сърдечна недостатъчност и при други пациенти, за които се счита, че са подложени на висок риск (пациенти с увредена бъбречна функция и склонност към електролитни нарушения, лекувани едновременно с диуретици и/или с вазодилататори), лечението трябва да започне под стриктно наблюдение (виж раздел 4.4).

При пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, напр. болни на диета с ограничение на солта със или без хипонатриемия, пациенти с хиповолемия или болни, които са получавали високи дози диуретици, по възможност тези състояния трябва да се коригират преди началото на лечението с периндоприл. Артериалното налягане, бъбречната функция и серумният калий трябва внимателно да се проследяват, преди и по време на лечение с периндоприл (виж раздел 4.4).

Стабилна форма на коронарна болест на сърцето:

Периндоприл трябва да бъде приеман в доза от 4 mg веднъж дневно в продължение на две седмици, след което да се повиши до 8 mg веднъж дневно, в зависимост от бъбречната функция и при условие, че 4 mg доза се понася добре.

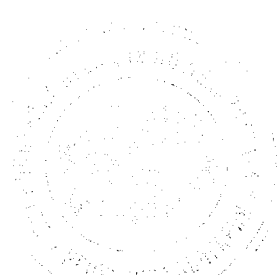
Пациенти в старческа възраст трябва да получават 2 mg веднъж дневно в продължение на една седмица, след това 4 mg веднъж дневно през следващата седмица, преди да се увеличи дозата до 8 mg веднъж дневно в зависимост от бъбречната функция (виж таблица 1 "Корекция на дозата при бъбречно увреждане"). Дозата трябва да бъде увеличена само, ако предходната по-ниска доза се понася добре.

Коригиране на дозата при бъбречно увреждане

Дозировката при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се основава на креатининовия клирънс, както е показано в Таблица 1 по-долу:

Таблица 1: Коригиране на дозата при бъбречно увреждане

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчвана доза
$Cl_{Cr} \geq 60$	4 mg/дневно
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2 mg/дневно
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2 mg през ден



Пациенти на хемодиализа *, Cl_{Cr} < 15	2 mg в деня на диализата
--	--------------------------

* Клирънсът на периндоприлат при диализа е 70 ml/min. Пациентите на хемодиализа трябва да приемат дозата след диализата.

Коригиране на дозата при чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (виж раздели 4.4 и 5.2).

Деца и юноши (по-малки от 18 годишна възраст): Ефективността и безопасността на употребата при деца не са установени. Поради това употребата при деца не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

- Свърхчувствителност към периндоприл, към някои от помощните вещества или към друг АСЕ инхибитор;
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предишно лечение с АСЕ инхибитор;
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- Второ или трето тримесечие на бременността (виж раздел 4.4 и 4.6).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Стабилна форма на коронарна болест на сърцето:

Ако през първия месец от лечението с периндоприл се появи епизод на нестабилна ангина пекторис (голям или малък), трябва да се извърши внимателна оценка на съотношението полза / риск преди продължаването на лечението.

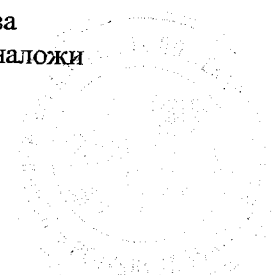
Хипотония:

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат рязко понижаване на артериалното налягане. Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с хипертония без усложнения и е по-вероятно тя да възникне при болни с хиповолемия, напр. поради лечение с диуретици, ограничения на солта в диетата, диализа, диария или повръщане или с тежка ренин-зависима хипертония (виж точки 4.5 и 4.8). При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, със или без бъбречна недостатъчност, е наблюдавана симптоматична хипотония. По-вероятно е тя да се появи при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, което се изразява в употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. Пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония трябва да се наблюдават внимателно в началото на лечението и при коригиране на дозата (виж точки 4.2 и 4.8). Това се отнася и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдово заболяване, при които прекомерното понижаване на артериалното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение и, при необходимост, да се направи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Преходният хипотензивен отговор не е противопоказание за по-нататъшно лечение, което обикновено може да продължи без усложнения след повишаване на артериалното налягане с обемни заместители.

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

Стеноза на аортната и митралната клапа, хипертрофна кардиомиопатия



Както и другите АСЕ инхибитори, периндоприл трябва да се прилага внимателно при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на оттичането на кръвта от лявата камера (като аортна стеноза или хипертрофна кардиомиопатия).

Бъбречно увреждане

В случай на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min) началната доза на периндоприл трябва да се коригира според креатининовия клирънс на пациента (виж точка 4.2), а след това според отговора на пациента към лечението. Рутинното проследяване на калия и креатинина са част от обичайната медицинска практика при такива пациенти (виж точка 4.8).

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност хипотонията, след започване на лечение с АСЕ инхибитори, може да доведе до известно допълнително увреждане на бъбречната функция. Има съобщения за остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима, в такива случаи.

При някои пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, е наблюдавано повишение на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено обратимо след преустановяване на терапията. Това се отнася особено за пациенти с бъбречна недостатъчност. При наличие и на реноваскуларна хипертония съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При такива пациенти лечението трябва да започва под стриктно лекарско наблюдение с ниски дози и внимателно титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да допринесе за това, употребата им през първите седмици на лечение с периндоприл трябва да се преустанови и да се мониторира бъбречната функция.

При някои пациенти без манифестно предшестващо реноваскуларно заболяване е наблюдавано повишение на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено леко и преходно, особено когато периндоприл е прилаган едновременно с диуретик. По-вероятно е това да възникне при пациенти със съществуващо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаление на дозата и/или преустановяване на лечението с диуретика и/или периндоприл.

Пациенти на хемодиализа

Има съобщения за анафилактични реакции при пациенти на диализа с високо пропускливи мембрани и лекувани едновременно с АСЕ инхибитор. При такива пациенти трябва да се обмисли употреба на различен вид диализни мембрани или друг клас антихипертензивно средство.

Бъбречна трансплантация

Няма опит с приложение на периндоприл при пациенти с прясна бъбречна трансплантация.

Свръхчувствителност/ангиоедем

Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл (виж точка 4.8). Това може да се случи по всяко време на лечението. В такива случаи, приложението на периндоприл трябва незабавно да се прекрати и да се започне подходящо мониториране, което да продължи до пълното отзвучаване на симптомите. В случаите, когато отокът е ограничен само върху лицето и устните, състоянието обикновено отзвучава без лечение, въпреки че приложението на антихистамини е от полза за облекчаване на симптомите.

Ангиоедем, свързан с оток на ларинкса, може да бъде летален. Когато са засегнати езика, глотиса или ларинкса, което има вероятност да предизвика обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се започне спешно лечение. То може да включва приложение на адреналин и/или поддържане на свободни дихателни пътища. Пациентът трябва да бъде под стриктно лекарско наблюдение до пълното и трайно отзвучаване на симптомите.

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим предизвикват ангиоедем с по-голяма честота при чернокожи пациенти, отколкото при останалите болни.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с лечение с АСЕ инхибитори, може да са изложени на по-висок риск от ангиоедем по време на лечение с АСЕ инхибитор (виж точка 4.3).

Чревен ангиоедем рядко е било наблюдаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Тези пациенти са имали болки в корема (с или без гадене или повръщане), а в някои случаи не е имало предхождащ ангиоедем на лицето и C-1 естеразните нива са били нормални. Ангиоедема е диагностициран от различни процедури, включително СТ сканиране на корема, ултразвуково изследване или операция като симптомите са отзвучали след спиране на АСЕ инхибитора. Чревния ангиоедем трябва да бъде включен в диференциалната диагноза на пациенти на лечение с АСЕ инхибитори при които се проявяват болки в корема.

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

Рядко, пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, са получавали животозаплашващи анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстран сулфат. Тези реакции се избягват, като временно се преустанови терапията с АСЕ инхибитор преди всяка афереза.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

Пациентите, получаващи АСЕ инхибитори по време на лечение за десенсибилизация (напр. с отрова на насекоми от клас *hymenoptera*), са получавали анафилактоидни реакции. При същите пациенти, тези реакции са избягвани, когато лечението с АСЕ инхибитори временно е преустановявано, но са се появявали отново при случайно повторно приложение.

Чернодробна недостатъчност

Рядко, лечението с АСЕ инхибитори е било свързано със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) до смърт. Механизмът на този синдром е неясен. Пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, които развият жълтеница или подчертано повишение на чернодробните ензими, трябва да преустановят употребата на АСЕ инхибитора и да се проследяват по подходящ начин (виж точка 4.8).

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

Има съобщения за неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения и анемия при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция, без други усложняващи фактори, неутропения възниква рядко. Периндоприл трябва да се прилага изключително внимателно при болни с колагеново съдово заболяване, пациенти, лекувани с имunosупресори, при лечение с алопуринол или прокаинамид, или при комбинация от тези усложняващи фактори, особено при наличие на предшестващо увреждане на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в няколко случая не са отговорили на интензивно антибиотично лечение. Ако периндоприл се употребява при такива пациенти, се препоръчва периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки и болните трябва да се инструктират да съобщават за всеки признак на инфекция (напр. възпаление на гърлото, треска).

Раса

АСЕ инхибиторите предизвикват по-често ангиоедем при чернокожи пациенти, отколкото при останалите болни.

Както при другите АСЕ инхибитори, лечението с периндоприл може да е по-малко ефективно по отношение на понижението на артериалното налягане при чернокожи отколкото при другите пациенти, вероятно поради по-високата честота на ниско ренинови състояния в чернокожата хипертензивна популация.

Кашлица

При употреба на АСЕ инхибитори се съобщава за кашлица. Характерно за кашлицата е, че тя е непродуктивна, персистираща и отзвучава след преустановяване на лечението. Кашлицата,

индуцирана от АСЕ инхибитор, трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на кашлицата.

Операция/анестезия

При пациенти, подложени на голяма операция или по време на анестезия с анестетици, които предизвикват хипотония, периндоприл може да блокира образуването на ангиотензин II, дължащо се на компенсаторно освобождаване на ренин. Лечението трябва да се преустанови един ден преди операцията. При поява на хипотония, за която се счита, че се дължи на този механизъм, тя може да се коригира с обемни заместители.

Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл, е наблюдавано повишение на серумния калий. Пациентите с риск от развитие на хиперкалиемия включват такива с бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, напреднала възраст (> 70 години), неконтролиран захарен диабет, интеркурентни събития, по-специално дехидратиране, остра сърдечна декомпенсация и метаболитна ацидоза или такива, употребяващи едновременно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, както и болни, лекувани с други лекарства, свързани с повишение на серумния калий (напр. хепарин). При необходимост от лечение с гореспоменатите лекарства се препоръчва редовно проследяване на серумния калий.

Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Ако едновременното прилагане на горепосочените средства се счита за уместно, те трябва да се използват с повишено внимание и с често мониториране на серумния калий (вж. точка 4.5).

Пациенти с диабет

При диабетици, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, трябва да се проследява внимателно гликемичния контрол по време на първия месец на лечение с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.5).

Литий

Комбинирането на литий с периндоприл обикновено не се препоръчва (вж. раздел 4.5).

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий
Комбинирането на периндоприл с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, обикновено не се препоръчва (вж. раздел 4.5).

Лактоза:

Таблетките Пренеса съдържат лактоза (както лактоза монохидрат). Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Бременност и кърмене

АСЕ инхибиторите не трябва да се предписват по време на бременност. Освен ако продължаване на лечението АСЕ инхибитор не се счита за жизненоважно, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е необходимо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6)

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици

Пациенти, които се лекуват с диуретици, и особено болни с хиповолемия и/или с недостиг на сол, може да получат прекомерно понижаване на артериалното налягане след началото на лечение с АСЕ инхибитор. Възможността за поява на хипотензивни ефекти може да се намали

чрез преустановяване на диуретика, увеличение на обема или приема на сол преди началото на лечението с ниски и постепенно увеличаващи се дози периндоприл.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий:
Въпреки, че серумният калий обикновено остава в нормални граници, при някои пациенти, лекувани с периндоприл, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици, (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, може да доведе до значително повишение на серумния калий. Поради това комбинирането на периндоприл с гореспоменатите лекарства не се препоръчва (виж раздел 4.4). Ако е показано едновременно приложение, поради хиперкалиемията те трябва да се прилагат внимателно и с често проследяване на серумния калий.

Литий

Има съобщения за обратимо повишение на серумните концентрации на лития и токсични явления при едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да увеличи риска от литиева токсичност и да засили вече повишения риск от литиева токсичност поради лечението с АСЕ инхибитори. Употребата на периндоприл с литий не се препоръчва, но, ако комбинацията е необходима, серумните нива на лития трябва да се проследяват внимателно (виж точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина > 3 g дневно

Приложението на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите (напр. ацетилсалициловата киселина в противовъзпалителни схеми на дозиране, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС), могат да отслабят антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и внимателно проследявани за състоянието на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодически след това

Антихипертензивни средства и вазодилататори

Едновременната употреба на тези средства може да засили хипотензивните ефекти на периндоприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи артериалното налягане.

Антидиабетни средства

Епидемиологичните проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулини, перорални антидиабетни средства) могат да засилят хипогликемизиращия ефект с риск от хипогликемия. Като че ли вероятността от възникване на това явление е по-голяма през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

Ацетилсалицилова киселина, тромболитици, бета блокери, нитрати:

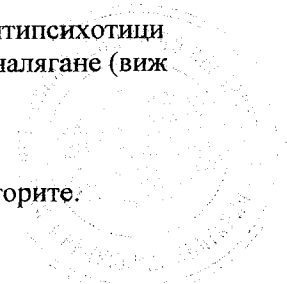
Периндоприл може да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина (когато се използва като тромболитик), тромболитици, бета блокери и/или нитрати.

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици

Едновременната употреба на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да доведе до допълнително понижаване на артериалното налягане (виж точка 4.4).

Симпатомиметици

Симпатомиметиците може да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.



Злато:

Нитритоидни реакции (симптоми включващи зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) се съобщават рядко при пациенти на лечение с инжекционна форма на злато (натриев ауротиомалат) и съпътстващо лечение с АСЕ инхибитор, включително периндоприл.

4.6 Бременност и кърмене

Употребата на АСЕ инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ инхибитори е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4)

Епидемиологичните доказателства за риск от тератогенност след лечение с АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Слабо увеличение на риска, обаче, не може да се изключи. Освен в случаите, когато непрекъснато лечение с АСЕ инхибитор се счита за крайно необходимо, планиращите бременност пациентки трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност за използване при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение. Известно е експозицията с АСЕ инхибитор по време на втория и третия триместър е индуцира фетотоксичност (отслабване на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Виж точка 5.3.) В случай, че експозицията с АСЕ инхибитор е настъпила през втория триместър на бременността се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори трябва да се наблюдават внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене:

Тъй като няма налична информация относно използването на периндоприл по време на кърмене периндоприл не се препоръчва по това време като за предпочитане са алтернативни лечения с по-добър профил за безопасност, особено докато се кърми новородено или недоносено бебе.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

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

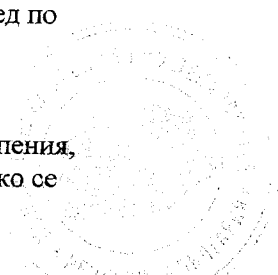
4.8 Нежелани реакции

В рамките на системо-органната класификация нежеланите реакции са изброени по честота (брой пациенти, се очаква да опита на реакция), като се използват следните категории: много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); нечести (>1/1000, <1/100); редки (>1/10000, <1/1000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (не могат да се предвидят от наличните данни).

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много рядко се съобщава за намаление на хемоглобина и хематокрита, тромбоцитопения, левкопения/неутропения и случаи на агранулоцитоза или панцитопения. Много рядко се



съобщава за случаи на хемолитична анемия при пациенти с вродена недостатъчност на G-6PDH (виж точка 4.4).

Нарушения на метаболизма и храненето:

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

Психични нарушения:

Нечести: нарушения на настроението или съня.

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие, замайване, световъртеж, парестезии,

Много редки: объркване.

Нарушения на очите:

Чести: нарушение на зрението.

Нарушения ушите и лабиринта:

Чести: шум в ушите.

Сърдечно-съдови нарушения:

Чести: хипотония и ефекти, свързани с хипотонията,

Много редки: аритмия, стенокардия, миокарден инфаркт, вероятно дължащи се на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (виж точка 4.4)

Съдови нарушения:

Чести: хипотония и реакции, свързани с хипотония

Много редки: инсулт в резултат на прекомерна хипотония при високо-рискови пациенти (вж. точка 4.4).

С неизвестна честота: васкулит

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения:

Чести: кашлица, диспнея

Нечести: бронхоспазъм

Много редки: еозинофилна пневмония, ринит.

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене, повръщане, коремна болка, промяна на вкуса, диспепсия, диария и запек

Нечести: сухота в устата

Много редки: панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения:

Много редки: цитолитичен или холестатичен хепатит (виж точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: обрив, сърбеж

Нечести: ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса, уртикария (виж точка 4.4)

Много редки: erythema multiforme.

Мускулно-скелетни, съединителнотъкани и костни нарушения:

Чести: мускулни спазми.

Бъбречни и пикочни нарушения:

Нечести: бъбречна недостатъчност

Много редки: остра бъбречна недостатъчност.



Нарушения на репродуктивната система и гърдите:

Нечести: импотентност.

Общи нарушения:

Чести: астения

Нечести: изпотяване.

Лабораторни изследвания:

Може да се наблюдава повишаване на кръвната урея и плазмения креатинин, хиперкалиемия, обратима след преустановяване на лечението, особено при наличие на бъбречна недостатъчност, тежка сърдечна недостатъчност и реноваскуларна хипертония. Рядко се съобщава за повишаване на чернодробните ензими и серумния билирубин.

Клинични проучвания:

По време на провеждане на рандомизираното проучване EUROPA, са били събирани само сериозни нежелани събития. Малко пациентите са получили сериозни нежелани реакции: 16 (0,3%) от 6 122 пациенти, приемащи периндоприл и 12 (0,2%) от 6 107 пациенти на плацебо. При пациентите, лекувани с периндоприл, хипотония се наблюдава при 6 пациенти, ангиоедем при 3 пациенти и внезапно спиране на сърдечната дейност при 1 пациент. Повече пациенти се оттеглиха от изпитването поради кашлица, хипотония или друга непоносимост към периндоприл, в сравнение с 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, може да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, сърцебиене, брадикардия, замаяване, тревожност и кашлица.

Препоръчителното лечение на предозирането е интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в положение като при шок. При възможност, може да се има предвид и лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозно приложение на катехоламини. Периндоприлат може да се отстрани от общото кръвообращение чрез хемодиализа (виж точка 4.4). При брадикардия, резистентна на лечение, е показана терапия с кардиостимулатор. Виталните показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина трябва да се мониторира непрекъснато.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитори, АТС код: C09A A04

Периндоприл е инхибитор на ензима, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-конвертиращ ензим ACE). Конвертиращият ензим, или киназа, е екзопептидаза, която позволява превръщането на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II, както и предизвиква разграждането на вазодилатора брадикинин до неактивен хептапептид. Инхибирането на ACE предизвиква намаляване на ангиотензин II в плазмата, което води до повишаване на активността на плазмения ренин (чрез инхибиране на негативната обратна връзка на освобождаването на ренин) и намаление на секрецията на алдостерон. Тъй като ACE инактивира брадикинина, инхибирането на ACE също води до повишена активност на циркулиращите и локалните каликреин-кининови системи (като по този начин се активира също и простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за хипотензивния ефект на ACE инхибиторите и да е частично отговорен за някои от нежеланите им ефекти (напр. кашлицата).

Периндоприл осъществява своето действие чрез активния си метаболит, периндоприлат. Другите метаболити не показват ACE инхибираща активност *in vitro*.

Хипертония

Периндоприл е активен при всички стадии на хипертония: лека, умерена и тежка. Наблюдава се понижаване на систоличното и диастоличното артериално налягане в легнато и изправено положение. Периндоприл намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижаване на артериалното налягане. В следствие на това се увеличава периферният кръвоток, без ефект върху сърдечната честота.

По правило се увеличава бързиния кръвоток, докато степента на гломерулна филтрация (GFR) обикновено не се променя.

Максималната антихипертензивна активност се наблюдава между 4 и 6 часа след приложението на еднократна доза и се поддържа в продължение на най-малко 24 часа: най-слабите ефекти са около 87 до 100 % от максималните ефекти.

Понижението на артериалното налягане настъпва бързо. При пациенти, които отоварят на лечение, нормализирането се постига до месец и персистира без поява на тахифилаксия.

Преустановяването на лечението не води до "rebound effect".

Периндоприл редуцира левокамерната хипертрофия.

Доказано е, че при човека периндоприл показва вазодилатирални свойства. Той подобрява

еластичността на големите артерии и намалява съотношението средна/лумен на малките

артерии.

Допълнителното лечение с тиазиден диуретик води до адитивен ефект. Комбинирането на ACE инхибитор и тиазид намалява също и риска от хипокалиемия, индуцирана от лечението с диуретици.

Сърдечна недостатъчност

Периндоприл намалява работата на сърцето чрез намаляване на пред- и следнатоварването. Проучванията при пациенти със сърдечна недостатъчност са показали:

- намалено налягане на лявата и десната камера,

- намалена обща резистентност на периферните съдове,

- повишен сърдечен дебит и подобрен сърдечен индекс.

При сравнителни изследвания първото приложение на 2 mg периндоприл на пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност не е било свързано със значително намаляване на артериалното налягане в сравнение с плацебо.

Пациенти със стабилна форма на коронарна болест на сърцето:

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

Дванадесет хиляди двеста и осемнадесет (12218) пациенти на възраст над 18 са били

рандомизирани на периндоприл 8 mg (N = 6110) или плацебо (N = 6108).

Пациентите са били с доказана исхемична болест на сърцето и с никакви доказателства за

клинични признаци на сърдечна недостатъчност. Като цяло, 90% от пациентите са имали

премишен миокарден инфаркт и / или предимна коронарна реваскуларизация. Повечето от

пациентите са получавали изследваните продукти заедно с конвенционална терапия, включително

инхибитори на протромбинната агрегация, липидопонижаващи агенти и бета-блокери.

Основният критерий за ефикасност е съчетание от сърдечно-съдови заболявания, без фатален

инфаркт на миокарда и / или спиране на сърдечната дейност с успешна реанимация. Лечението

с периндоприл 8 mg веднъж дневно води до значително абсолютно намаляване в първичната

крайна точка на 1,9% (редукция на относителния риск с 20%, 95% доверителен интервал [9,4;

28,6] - p < 0,001).

При пациенти с преживяван инфаркт на миокарда и / или реваскуларизация, абсолютното

намаляние от 2,2%, съответства на RRR от 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - p < 0,001) при

първичната крайна точка в сравнение с плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение абсорбцията на периндоприл е бърза и максимална концентрация се достига след 1 час. Плазменният полуживот на периндоприл е 1 час.

Периндоприл е изходно вещество. 27% от приложената доза периндоприл достига кръвообръщението като активен метаболит периндоприлат. В допълнение към активния периндоприлат, периндоприл има пет метаболита, всички неактивни. Пиковата плазмена концентрация на периндоприлат се достига в рамките на 3 до 4 часа.

Тъй като поглъщането на храната намалява преобразуването на периндоприл до периндоприлат и следователно бионаличността, периндоприл трябва да се приема през устата като единична дневна доза, сутрин преди хранене.

Доказана е, линейната връзка между дозата на периндоприл и експозиция на плазмата.

Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързан периндоприлат. Свързаното периндоприлат с плазмените протеини е 20%, главно на ангиотензин конвертиращия, но е концентрация-зависим.

Периндоприлат се елиминира с урината и терминалния полуживот на несвързаната фракция е около 17 часа, което води до устойчиво състояние в рамките на 4 дни.

Елиминирането на периндоприлат намалява при хората в старческа възраст, както и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност. Препоръчително е корекция на дозата при бъбречна недостатъчност, в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс).

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

Кинетиката на периндоприл при пациенти с цироза е променена: хепаталният клирънс на изходната молекула се намалява наполовина. Количеството на образувания периндоприлат обаче не се намалява и поради това не се налага коригиране на дозата (виж раздели 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При изследвания на хроничната токсичност проведени с плъхове и маймуни, таргетните органи са бъбреците, като уврежданията са обратими.

Не е установена мутагенност при изследвания *in vitro* или *in vivo*.

Репродуктивните токсикологични изследвания (с плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват признаци на ембриотоксичност или тератогенност. Установено е обаче, че инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, като клас, индуцират нежелани реакции по време на късното фетално развитие. При гризачи и зайци такива ефекти водят до фетална смърт и вродени малформации при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и увеличение на пери- и постнаталната смъртност.

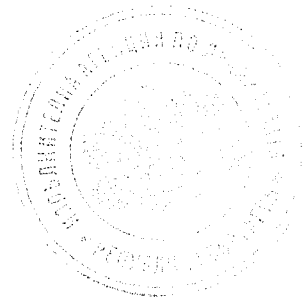
Не е установена канцерогенност при продължителни изследвания на плъхове и мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Калциев хлорид хексахидрат
Лактоза монохидрат
Кросповидон
Микрокристална целулоза
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости



Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага и светлина.

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (OPA/Al/PVC филм, Al фолио): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 и 100 таблетки в кутия.

Не всички опаковки може да са на пазара.

6.6 Специални указания за употреба и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-9063

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

16.03.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

17.03.2010

