

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Приноприл 4 mg таблетки
Prinopril 4 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 4 mg терт-бутиламинов периндоприл (perindopril tert-butylamine), еквивалентен на 3,338 mg периндоприл (perindopril).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 29,1925 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Приноприл 4 mg таблетки: бели до почти бели кръгли таблетки, с вдлъбнати релефни означения **P** и **5** от двете страни на делителната черта, намираща се от едната страна на таблетката и делителна черта от другата страна на таблетката.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на хипертония.

Сърдечна недостатъчност

Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.

Стабилна исхемична болест на сърцето

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

Приноприл таблетки е показан при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата трябва да се коригира индивидуално съгласно профила на всеки пациент (вж. точка 4.4) и повлияването на кръвното налягане.

Хипертония

Приноприл може да се използва като монотерапия или в комбинация с други групи антихипертензивни лекарства (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Препоръчителната начална доза е 4 mg, прилагана веднъж дневно, сутрин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20140021
Разрешение №	66924 / 29-10-2024
BG/MA/MP	
Одобрение №	



При пациенти с висока активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (особено при реноваскуларна хипертония, солеви дефицит и/или хиповолемия, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) може да се наблюдава рязко спадане на кръвното налягане след първата доза. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 2 mg, а лечението трябва да започне под медицинско наблюдение.

След едномесечно лечение дозата може да бъде повишена до 8 mg веднъж дневно.

След започване на лечението с периндоприл може да настъпи симптоматична хипотония; това е по-вероятно при пациенти, които се лекуват едновременно с диуретици. Изисква се повишено внимание, тъй като при тези пациенти може да се развие хиповолемия и/или солеви дефицит.

Ако е възможно, диуретикът трябва да се спре 2-3 дни преди започване на лечението с периндоприл (вж. точка 4.4).

При пациенти с хипертония, при които не е възможно да се спре употребата на диуретици, лечението с периндоприл трябва да започне с доза от 2 mg. Трябва да се проследява бъбречната функция и концентрацията на серумния калий. Последващата доза периндоприл трябва да се коригира в зависимост от повлияването на кръвното налягане. Ако е необходимо, лечението с диуретик може да се възобнови.

При пациенти в старческа възраст лечението трябва да започне с доза от 2 mg, която при необходимост може постепенно да се увеличи до 4 mg след един месец и след това до 8 mg, в зависимост от бъбречната функция (вж. таблица 1 по-долу).

Симптоматична сърдечна недостатъчност

Препоръчва се периндоприл, който обикновено се комбинира с несъхраняващ калия диуретик, и/или дигоксин и/или бета-блокери, да се прилага под стриктно медицинско наблюдение в препоръчителна начална доза от 2 mg, приемана сутрин. Ако се понася добре, тази доза може да се увеличи с 2 mg за период не по-кратък от 2 седмици до 4 mg веднъж дневно. Дозата трябва да се коригира на базата на клиничното повлияване на отделния пациент.

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

При пациенти, които са с висок риск от симптоматична хипотония, напр. пациенти със солеви дефицит със или без хипонатриемия, пациенти с хиповолемия или такива, приемащи мощни диуретици, тези състояния трябва по възможност да бъдат коригирани преди лечение с периндоприл. Кръвното налягане, бъбречната функция и концентрацията на серумния калий трябва стриктно да се проследяват преди и по време на лечението с периндоприл (вж. точка 4.4).

Стабилна исхемична болест на сърцето

Лечението с периндоприл трябва да започне с доза от 4 mg веднъж дневно, която трябва да се увеличи до 8 mg веднъж дневно след 2 седмици, в зависимост от бъбречната функция и от това дали дозата от 4 mg се понася добре.

Пациентите в старческа възраст трябва да приемат 2 mg веднъж дневно през първата седмица и 4 mg веднъж дневно през следващата седмица, преди дозата да се увеличи до 8 mg веднъж дневно в зависимост от бъбречната функция (вж. таблица 1). Дозата трябва да се повишава само, ако предишната по-ниска доза се е понасяла добре.



Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Дозата при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се основава на стойностите на креатининовия клирънс, както е посочено в таблица 1 по-долу:

Таблица 1: Коригиране на дозата при бъбречно увреждане

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчителна 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

* По време на диализа клирънсът на периндоприлат е 70 ml/min. При пациенти на хемодиализа дозата трябва да се приема след диализата.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността при деца и юноши (под 18 години) не са установени. Известните до момента данни са описани в точка 5.1, но препоръка за дозиране не може да бъде дадена. Поради това не се препоръчва употреба при деца и юноши.

Начин на приложение

Перорален.

Препоръчва се Приноприл да се приема веднъж дневно сутрин преди хранене.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към периндоприл или друг АСЕ-инхибитор или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предишно лечение с АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.4).
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на периндоприл с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Едновременната употреба със сакубитрил/валсартан. Периндоприл не трябва да се прилага по-рано от 36 часа след последната доза на сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).
- Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с негативно заредени повърхности (вж. точка 4.5).
- Значима двустранна стеноза на реналната артерия или на артерията към единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Стабилна исхемична болест на сърцето

Ако през първия месец на лечението с периндоприл възникне епизод на нестабилна стенокардия (независимо дали е сериозен или не), трябва да се направи внимателна оценка на съотношението риск/полза преди продължаване на лечението.



Хипотония

АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат спадане на кръвното налягане. Симптоматична хипотония възниква рядко при пациенти с неусложнена хипертония и е по-вероятно да настъпи при пациенти с хиповолемия, причинена например от лечение с диуретици, диета с намален прием на сол, диализа или повръщане и диария, или при пациенти с тежка ренин-свързана хипертония (вж. точка 4.5 и точка 4.8). Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност със или без свързано бъбречно увреждане. Тя възниква с най-голяма вероятност при пациенти, които имат по-тежка форма на сърдечна недостатъчност, което е явно от използването на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При пациенти, изложени на по-висок риск от симптоматична хипотония, започването на лечението и коригирането на дозата трябва да се проследяват внимателно (вж. точка 4.2 и точка 4.8). Тези предпазни мерки се отнасят също и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното спадане на кръвното налягане може да доведе до миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

Ако настъпи хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и ако е необходимо, да се приложи интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. Преходният хипотоничен отговор не е противопоказание за по-нататъшно прилагане на съответните дози, което може да става без проблем, ако кръвното налягане се е повишило след увеличаване на съдовия обем.

При някои пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, може да настъпи допълнително понижаване на системното кръвно налягане при употреба на периндоприл. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за прекратяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да е необходимо намаляване на дозата или прекратяване на лечението с периндоприл.

Стеноза на аортната и митралната клапа/хипертрофична кардиомиопатия

Както и останалите АСЕ-инхибитори, периндоприл трябва да се прилага внимателно при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на потока от лявата камера, причинена от аортна стеноза и хипертрофична кардиомиопатия.

Бъбречно увреждане

При бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 ml/min), началната доза на периндоприл трябва да се коригира според креатининовия клирънс на пациента (вж. точка 4.2), а след това в зависимост от повлияването на пациента от лечението. При тези пациенти рутинното проследяване на калия и креатинина е част от обичайния медицински преглед (вж. точка 4.8).

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, появата на хипотония след започване на лечението с АСЕ-инхибитори може да доведе до увреждане на бъбречната функция. В такива ситуации е съобщавано за развитие на остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия на единствен бъбрек, лекувани с АСЕ-инхибитори, са наблюдавани повишени нива на уреята в кръвта и на серумния креатинин, обикновено обратими след прекратяване на лечението. Това е по-вероятно при пациенти с бъбречно увреждане. Ако е налице и реноваскуларна хипертония, съществува повишен риск от развитие на тежка хипотония и бъбречно увреждане. При тези пациенти лечението трябва да започне под стриктно медицинско наблюдение с ниски дози и внимателно титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да бъде фактор, който допринася за горепосочения риск, употребата на диуретици трябва да бъде преустановена, а бъбречната функция трябва да бъде проследявана през първите няколко седмици от лечението с периндоприл.



При някои пациенти с хипертония без предшестващо бъбречно съдово заболяване се наблюдава повишение на стойностите на кръвната урея и серумния креатинин, което обикновено е леко и преходно, особено когато периндоприл е прилаган заедно с диуретик. Това е по-вероятно при пациенти с предшестващи бъбречни нарушения. Може да е необходимо намаляване на дозата и/или спиране на диуретика и/или периндоприл.

Пациенти на хемодиализа

Съобщавани са анафилактични реакции при пациенти на диализа с мембрани с висока пропускливост, които са лекувани едновременно с АСЕ-инхибитор. При тези пациенти е необходимо да се обмисли използването на друг вид диализна мембрана или на антихипертензивно лекарство от различна група.

Бъбречна трансплантация

Няма опит от употребата на периндоприл при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация.

Реноваскуларна хипертония

Има повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност когато пациенти с двустранна стеноза на реналната артерия или артериална стеноза на единствен функциониращ бъбрек са лекувани с АСЕ-инхибитори (вж. точка 4.3). Лечение с диуретици може да бъде допринасящ фактор. Загуба на бъбречната функция може да настъпи само с минимални промени в серумния креатинин, дори при пациенти с едностранна стеноза на реналната артерия.

Свърхчувствителност/ангиоедем

Има съобщения за редки случаи на ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Този ефект може да настъпи във всеки момент по време на лечението. В такива случаи употребата на периндоприл трябва незабавно да се преустанови и да започне подходящо наблюдение, което да продължи до пълното изчезване на симптомите. В случаите, когато отокът се ограничава до лицето и устните, състоянието обикновено отшумява без лечение, въпреки че прилагането на антихистамини помага за облекчаване на симптомите.

Ангиоедемът, свързан с оток на ларинкса може да бъде фатален. Когато е налице ангажиране на езика, глотиса или ларинкса и съществува риск от запушване на дихателните пътища, трябва да се приложи спешно лечение. То се състои в прилагане на адреналин и/или осигуряване на проходимост на дихателните пътища. Пациентът трябва да бъде под стриктно лекарско наблюдение до пълното и трайно отзвучаване на симптомите.

Пациенти с предишна анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с лечение с АСЕ-инхибитори, може да са изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем, докато приемат АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.3).

Ангиоедем на червата е съобщаван рядко при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори. Тези пациенти са имали коремна болка (със или без гадене или повръщане), в някои случаи без предшестващ ангиоедем на лицето и с нормални нива на С-1 естеразата. Ангиоедемът е диагностициран с помощта на КТ на корема или ултразвуково изследване или по време на хирургична интервенция, а симптомите са отзвучавали след спиране на АСЕ-инхибитора. Чревният ангиоедем трябва да бъде включен в диференциалната диагноза при пациент с коремна болка, които приемат АСЕ-инхибитори.

Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради увеличен риск от ангиоедем.



Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа от последната доза периндоприл.

Лечение с периндоприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Едновременна употреба на ACE-инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема ACE инхибитор.

Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL)
В редки случаи, при пациенти които приемат ACE-инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстран сулфат, са наблюдавани животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез прекратяване на лечението с ACE-инхибитори преди всяка афереза.

Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация
Пациенти, които са били лекувани с ACE-инхибитори по време на десенсибилизираща терапия (напр. с отрова на хименоптера) са получавали анафилактоидни реакции. Тези реакции се предотвратяват чрез временно прекратяване на лечението с ACE-инхибитори, но се появяват отново при непреднамерена повторна експозиция.

Чернодробно увреждане

В редки случаи ACE-инхибиторите се свързват с развитието на синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром все още не е изяснен. Пациентите, приемащи ACE-инхибитори, които развиват жълтеница или изразено повишение на чернодробните ензими, трябва да преустановят лечението с ACE-инхибитор и да получат подходящо медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

Има съобщения за неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения и анемия при пациенти, приемащи ACE-инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и липса на други усложняващи фактори, неутропения възниква рядко. Периндоприл трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с колагенни съдови заболявания, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или при пациенти с комбинация от тези усложняващи фактори, особено при наличие на увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват тежки инфекции, които в малък брой от случаите не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. Ако периндоприл се използва при такива пациенти, се препоръчва периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки, а пациентите трябва да съобщават за всеки признак на инфекция (възпалено гърло, повишена температура).

Раса

Процентът на случаите с ангиоедем, причинен от ACE-инхибитори е по-голям при чернокожи пациенти, отколкото при тези с друга расова принадлежност. Както и при другите ACE-инхибитори, антихипертензивният ефект на периндоприл е по-слабо изразен при чернокожи пациенти, отколкото при не-чернокожи, вероятно поради преобладаването на ниско рениново ниво при чернокожата популация с хипертония.

Кашлица

Има съобщения за поява на кашлица при употреба на ACE-инхибитори. По хар



кашлицата е непродуктивна, персистираща и изчезва след прекратяване на лечението. Кашлицата, предизвикана от АСЕ-инхибитори трябва да се има предвид в диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургия/анестезия

При пациенти, подложени на сериозна хирургична интервенция или по време на анестезия с лекарства, които причиняват хипотония, периндоприл може да блокира образуването на ангиотензин II в резултат на компенсаторното освобождаване на ренин. Лечението трябва да се преустанови един ден преди хирургичната интервенция. Ако се развие хипотония и се приеме, че се дължи на този механизъм, тя може да бъде коригирана чрез увеличаване на плазмения обем.

Серумен калий

АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено е незначителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи: хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Пациенти със захарен диабет

При пациенти с диабет, които се лекуват с перорални антидиабетни лекарства или инсулин, гликемичният контрол трябва да се извършва стриктно по време на първия месец от лечението с АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.5).

Литий

Комбинираното приложение на литий и периндоприл не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта
Обикновено не се препоръчва комбинирано приложение на периндоприл с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта (вж. точка 4.5).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. АСЕ-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм няма да се повлияят от антихипертензивни лекарства, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензин системата. Такава използването на този продукт не се препоръчва.



Бременност и кърмене

Не трябва да се започва прием на АСЕ-инхибитори по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с АСЕ-инхибитор. Ако е диагностицирана бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва незабавно да бъде преустановено 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.

Лактоза

Приноприл таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничните данни показват, че двойната блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) чрез комбинация от АСЕ-инхибитори с ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен е свързана с по-висока честота на нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), отколкото използването само на едно средство с действие върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарства, предизвикващи хиперкалиемия:

Някои лекарства или терапевтични класове може да повишат честотата на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни антагонисти, НСПВС, хепарини, имunosупресивни средства като циклоспорин или такролимус, триметоприм. Комбинацията на тези лекарства повишава риска от хиперкалиемия.

Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3):

Алискирен:

При пациенти със захарен диабет или нарушена бъбречна функция нараства рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечно съдова болестност и смъртност.

Екстракорпорално лечение:

Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като диализа или хемофилтрация с някои мембрани с висока пропускливост (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат, поради повишен риск от тежки анафилоидни реакции (вж. точка 4.3). Ако такова лечение е необходимо трябва да се обмисли използването на друг вид диализна мембрана или друг клас антихипертензивно средство.

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем:

Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказано, тъй като повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4).

Едновременната употреба не се препоръчва (вж. точка 4.4):

Алискирен:

При пациенти, които нямат захарен диабет или нарушена бъбречна функция, рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечно съдова болестност и смъртност нараства.

Едновременно лечение с АСЕ-инхибитор и ангиотензин рецепторен блокер:



Има съобщения в литературата, че при пациенти с установена атеросклероза, сърдечна недостатъчност или захарен диабет с органно увреждане, лечението едновременно с АСЕ-инхибитор и ангиотензин рецепторен блокер е свързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с използването само на едно средство, повлияващо системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Двойното блокиране (напр. чрез комбинацията на АСЕ-инхибитор с ангиотензин II-рецепторен антагонист) трябва да бъде ограничено в случаи, където има стиктно мониториране на бъбречната функция, нивото на калия и кръвното налягане.

Естрамустин:

Риск от повишаване на нежеланите реакции, като ангионевротичен оток (ангиоедем).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол):

Пациенти, приемащи едновременно ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) може да бъдат с повишен риск за хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

Рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус):

Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори с рацекадотрил и mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта:

Въпреки, че концентрацията на серумния калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с периндоприл може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато периндоприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на периндоприл с гореспоменатите лекарствени продукти. Ако е показана едновременна употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

Литий:

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и прояви на токсичност при едновременно приложение на литий с АСЕ-инхибитори. Употребата на периндоприл в комбинация с литий не се препоръчва, но ако комбинацията е наложителна, серумните нива на лития трябва стриктно да се проследяват (вж. точка 4.4).

Едновременна употреба, която изисква специално внимание:

Антидиабетни средства (инсулини, орални хипогликемични средства):

Епидемиологичните проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетни средства (инсулини, орални хипогликемични средства) може да доведе до засилване на глюкозо-понижаващия ефект, с риск от хипогликемия. Този феномен е вероятно да се прояви през първите няколко седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречни нарушения.

Баклофен:

Повишен антихипертензивен ефект. Проследявайте кръвното налягане и при нужда коригирайте дозата на антихипертензивния медикамент.

Калий-несъхраняващи диуретици:



При пациенти на лечение с диуретици, особено такива с хиповолемия и/или солеви дефицит може да се наблюдава рязко спадане на кръвното налягане след започване на лечението с АСЕ-инхибитори. Вероятността за хипотония може да се намали чрез преустановяване на лечението с диуретика, чрез първоначално повишаване на съдовия обем или приема на сол и последващо започване на лечението с ниска и постепенно покачваща се доза на периндоприл.

При артериална хипертония, когато предшестващо диуретично лечение може да е причинило недостиг на сол/съдов обем, трябва или диуретикът да се спре преди започване на лечение с АСЕ-инхибитора, в който случай калий-несъхраняващ диуретик впоследствие може отново да се включи, или АСЕ-инхибитора трябва да се започне с ниска доза, която постепенно да се повишава.

При застойна сърдечна недостатъчност, лекувана с диуретик, лечението с АСЕ-инхибитор трябва да се започне с много ниска доза, по възможност след редуциране дозата на съответния калий-несъхраняващ диуретик.

При всички случаи бъбречната функция (нивото на креатинин) трябва да бъде мониторирана през първите няколко седмици от започване на лечението с АСЕ-инхибитор.

Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон):

С еплеренон или спиронолактон в дози от 12,5 mg до 50 mg дневно и при ниски дози на АСЕ инхибитори:

При лечение на сърдечна недостатъчност от клас II-IV (по NYHA) с фракция на изтласкване <40%, и предшестващо лечение с АСЕ инхибитори и бримкови диуретици, има риск от хиперкалиемия, която е потенциално летална, особено в случай на неспазване на препоръките за предписване на тази комбинация. Преди започване на комбинацията, трябва да се направят изследвания за изключване на хиперкалиемия и бъбречно увреждане.

Препоръчва се внимателно проследяване на калиемията и креатининемията - в началото веднъж седмично през първия месец от лечението, а след това – веднъж месечно.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) включително ацетилсалицилова киселина > 3 g/ден:

Приложението на нестероидни противовъзпалителни средства (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите. Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и до повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Необходимо е пациентите да бъдат адекватно хидратирани и да се извършва проследяване на бъбречната функция след започване на едновременното лечение и периодически след това.

Едновременна употреба, която изисква известно внимание:

Антихипертензивни средства и вазодилататори:

Едновременната употреба на тези лекарства може да увеличи хипотензивния ефект на периндоприл. Едновременната употреба с нитроглицерин или други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):

Повишен риск от ангиоедем поради намалена активност на дипептидил пептидаза IV под действието на глиптини при пациенти, приемащи едновременно и АСЕ-инхибитор.

Трициклични антидепресанти/ антипсихотици/ анестетици:



Едновременната употреба на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ-инхибитори може да предизвика допълнително понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

Симпатикомиметици:

Симпатикомиметиците може да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите.

Злато:

Има редки съобщения за нитритоидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти на лечение с инжекционно прилагано злато (натриев ауротиомалат) и едновременна терапия с АСЕ-инхибитор, включително периндоприл.

Циклоспорин:

При едновременна употреба на АСЕ-инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Хепарин:

При едновременна употреба на АСЕ-инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на АСЕ-инхибитори през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ-инхибитори е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ-инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни; все пак, не може да се изключи леко повишаване на риска. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с АСЕ-инхибитори. Ако е диагностицирана бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо, да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на АСЕ-инхибитори през втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3 „Предклинични данни за безопасност“). Препоръчва се ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа, ако настъпи експозиция на АСЕ-инхибитор през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на Приноприл в периода на кърмене, Приноприл не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преходно кърмено дете.



Фертилитет:

Няма ефект върху репродуктивната способност или фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Приноприл не повлиява пряко способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти може да възникнат индивидуални реакции, свързани с ниско кръвно налягане, особено при започване на лечението или при комбиниране с друго антихипертензивно лекарство.

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции**а. Кратко описание на профила на безопасност**

Профилът на безопасност на периндоприл е в съответствие с профила на безопасност на ACE-инхибиторите:

Най-честите нежелани лекарствени реакции, съобщавани в клинични проучвания и наблюдавани при лечение с периндоприл са: замаяване, главоболие, парестезия, световъртеж, зрителни нарушения, тинитус, хипотония, кашлица, диспнея, коремна болка, запек, диария, дисгеузия, диспепсия, гадене, повръщане, сърбеж, обрив, мускулни крампи и астения.

б. Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на клинични проучвания и/или опита след постмаркетинговия период на периндоприл, и са класифицирани според честотата:

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).

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	Нечести*
	Агранулоцитоза или панцитопения	Много редки
	Понижение на хемоглобина и хематокрита	Много редки
	Левкопения/неутропения	Много редки
	Хемолитична анемия при пациенти с вродена недостатъчност на G-6PDH (вж. точка 4.4)	Много редки
	Тромбоцитопения	Много редки
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)	Редки



Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	Нечести*
	Хиперкалиемия, обратима при прекратяване на лечението (вж. точка 4.4)	Нечести*
	Хипонатриемия	Нечести*
Психични нарушения	Промени в настроението	Нечести
	Нарушение на съня Депресия	Нечести Нечести
Нарушения на нервната система	Замайване	Чести
	Главоболие	Чести
	Парестезия	Чести
	Световъртеж	Чести
	Сънливост	Нечести*
	Синкоп	Нечести*
	Обърканост	Много редки
Нарушения на очите	Зрителни нарушения	Чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	Чести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести*
	Тахикардия	Нечести*
	Стенокардия (вж. точка 4.4)	Много редки
	Аритмия	Много редки
	Миокарден инфаркт, възможно вторичен поради тежка хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки
Съдови нарушения	Хипотония (и свързани с нея ефекти)	Чести
	Васкулит	Нечести*
	Инсулт, възможно вторичен поради тежка хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки
	Феномен на Рейно	С неизвестна честота
	Зачервяване	Редки
Респираторни, гръдни и	Кашлица	Чести



меднастинални нарушения	Диспнея	Чести
	Бронхоспазъм	Нечести
	Еозинофилна пневмония	Много редки
	Ринит	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Чести
	Констипация	Чести
	Диария	Чести
	Дисгеузия	Чести
	Диспепсия	Чести
	Гадене	Чести
	Повръщане	Чести
	Сухота в устата	Нечести
	Панкреатит	Много редки
Хепато-билиарни нарушения	Хепатит, цитолитичен или холестеатичен (вж. точка 4.4)	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж	Чести
	Обрив	Чести
	Уртикария (вж. точка 4.4)	Нечести
	Ангиедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4)	Нечести
	Реакции на фоточувствителност	Нечести*
	Пемфигонд	Нечести*
	Хиперхидроза	Нечести
	Влошаване на псориазис	Редки
	Еритема мултиформе	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни крампи	Чести
	Артралгия	Нечести*
	Миалгия	Нечести*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	Нечести



	Остра бъбречна недостатъчност	Редки
	Анурия/олигурия	Редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести
	Гръдна болка	Нечести*
	Общо неразположение	Нечести*
	Периферен оток	Нечести*
	Пирексия	Нечести*
Изследвания	Повишена урея в кръвта	Нечести*
	Повишен креатинин в кръвта	Нечести*
	Повишен билирубин в кръвта	Редки
	Повишени чернодробни ензими	Редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	Нечести*

*Честотата е изчислена по данни от клинични проучвания за нежелани лекарствени реакции, отчетени по спонтанните съобщения.

Клинични проучвания

По време на периода на рандомизация на проучването EUROPA са събирани само сериозни нежелани реакции. Няколко пациенти са получили сериозни нежелани реакции: 16 (0,3%) от 6 122-те пациенти на периндоприл и 12 (0,2%) от 6 107-те пациенти на плацебо. От пациентите, лекувани с периндоприл, хипотония е наблюдавана при 6 пациенти, ангиоедем - при 3 пациенти, а внезапен сърдечен арест - при 1 пациент. Повече на брой пациенти са отпаднали поради кашлица, хипотония или други прояви на непоносимост към периндоприл, отколкото в групата на плацебо, съответно 6,0% (n=366) спрямо 2,1% (n=129).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8; 1303 София; тел.: +35 928903417; уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Данните за предозиране при хора са ограничени. Симптомите, свързвани с предозиране на АСЕ-инхибитори може да включват: хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречно увреждане, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяване, тревожност и кашлица.

Препоръчителното лечение на предозирането включва интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. Ако възникне хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в положение на легане.



на шок. При наличие, може да се приложи интравенозна инфузия на ангиотензин II и/или интравенозно приложение на катехоламини. Периндоприл може да се отстрани от системното кръвообращение посредством хемодиализа (вж. точка 4.4). При резистентна на лечение брадикардия е показана терапия с пейсмейкър. Трябва да се провежда непрекъснат контрол на жизнените показатели, серумните електролити и нивата на креатинина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим
АТС код: C09AA04

Механизъм на действие

Периндоприл е инхибитор на ензима, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-конвертиращ ензим (АСЕ)). Конвертиращият ензим или киназа е екзопептидаза, която превръща ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II и предизвиква разпадането на вазодилататора брадикинин до неактивен хептапептид. Инхибирането на АСЕ води до намаляване на плазмените нива на ангиотензин II, което води до повишаване на рениновата активност в плазмата (като резултат от потискане на отрицателната обратна връзка от секрецията на ренин) и намаляване на секрецията на алдостерон. Тъй като АСЕ инактивира брадикинина, инхибирането на АСЕ води и до повишена активност на циркулиращата и локална каликреин-кининова система (и последващо активиране на простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за антихипертензивното действие на АСЕ-инхибиторите и до известна степен да е отговорен за някои от техните нежелани реакции (напр. кашлица).

Периндоприл действа чрез своя активен метаболит, периндоприлат. Другите метаболити не показват АСЕ-инхибираща активност *in vitro*.

Клинична ефикасност и безопасност

Хипертония

Периндоприл действа при всички степени на хипертония: лека, умерена и тежка; понижение на систоличното и диастоличното артериално налягане се наблюдава както в легнало, така и в изправено положение.

Периндоприл намалява периферната съдова резистентност, което води до спадане на артериалното налягане. В резултат на това се повишава периферния кръвоток без ефект върху сърдечния ритъм.

Бъбречният кръвоток обикновено се повишава, докато степента на гломерулна филтрация (GFR) остава непроменена.

Антихипертензивната активност достига максимум 4-6 часа след прием на еднократна доза и продължава най-малко 24 часа: 87-100% от ефектите попадат в междупиковите сектори.

Спадането на артериалното налягане настъпва бързо. При пациенти, които се повлияват, нормално ниво обикновено се постига в рамките на един месец и се задържа без поява на тахифилаксия.

Прекратяването на лечението не води до ребаунд ефект.

Периндоприл намалява левокамерната хипертрофия.



Установено е, че при хора периндоприл притежава вазодилаторни свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и намалява съотношението медия/лумен на малките артерии.

Допълнителното лечение с тиазиден диуретик води до синергичен ефект от адитивен тип. Комбинацията от АСЕ-инхибитор и тиазид намалява също и риска от хипокалиемия, предизвикана от лечението с диуретик.

Сърдечна недостатъчност

Периндоприл намалява налягането в сърцето като понижава пред-и след натоварването.

Проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност показват:

- понижение на налягането на пълнене на лявата и дясната камера;
- намаление на общата периферна съдова резистентност;
- увеличение на сърдечния дебит и подобрене на сърдечния индекс.

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

Пациенти със стабилна исхемична болест на сърцето

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

Дванадесет хиляди двеста и осемнадесет пациенти (12 218) на възраст над 18 години са били рандомизирани да получават периндоприл 8 mg (n=6 110) или плацебо (n=6 108).

Популацията, включена в изпитването е била с установена исхемична болест на сърцето без клинични признаци на сърдечна недостатъчност.

Общо 90% от пациентите са имали предшестваш миокарден инфаркт и/или реваскуларизация.

Повечето от пациентите са получавали изпитваното лекарство в допълнение към конвенционалната терапия, включваща тромбоцитни инхибитори, липидо-понижаващи средства и бета-блокери.

Основният критерий за ефикасност е комбинацията от сърдечносъдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт и/или сърдечен арест с успешна ресуситация. Лечението с периндоприл 8 mg веднъж дневно е довело до значимо абсолютно намаляване на първичната крайна точка от 1,9% (20% намаляване на относителния риск, 95% CI [9,4; 28,6] – p<0,001). При пациентите с анамнеза за миокарден инфаркт и/или реваскуларизация е наблюдавано абсолютно намаляване на първичната крайна точка от 2,2%, съответстващо на 22,4% намаляване на относителния риск (RRR) (95% CI [12,0; 31,6] – p<0,001), в сравнение с плацебо.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на периндоприл при деца и юноши под 18 годишна възраст не са установени.

В отворено, несравнително клинично проучване при 62 деца с хипертония на възраст от 2 до 15 години със степен на гломерулна филтрация > 30 ml/min/1,73m², пациентите са получили периндоприл със средна доза от 0,07 mg/kg. Дозата е била индивидуализирана в зависимост от пациентския профил и отговора на кръвното налягане до максимална доза от 0,135 mg/kg/ден. 59 пациенти са завършили тримесечния период и 36 пациенти са завършили удължения период на проучването, т.е. били са проследявани поне 24 месеца (средна продължителност на проучването: 44 месеца).

Систолното и диастолно кръвно налягане е останало стабилно от включването до последната оценка при пациенти, лекувани преди това с други антихипертензивни средства и е намаляло при нелекувани пациенти.

Повече от 75% от децата са имали систолно и диастолно кръвно налягане под 130/90 mmHg при тяхното последно оценяване.



Безопасността е била съответна на познатия профил на безопасност на периндоприл.

Данни от клиничните проучвания за двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial-текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE-инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение абсорбцията на периндоприл е бърза и максимална концентрация се достига напълно в рамките на 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час. Периндоприл е лекарствен прекурсор. Около 27% от общото количество абсорбиран периндоприл се превръща в периндоприлат, активния метаболит. В допълнение към активния периндоприлат, периндоприл се разгражда на още 5 метаболита, които са неактивни. Пиковата плазмена концентрация на периндоприлат се достига в рамките на 3 до 4 часа.

Тъй като приемът на храна намалява степента на превръщане в периндоприлат, съответно и бионаличността, периндоприл трябва да се прилага перорално като еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

Демонстрирана е линейна зависимост между дозата периндоприл и плазмената концентрация.

Разпределение



Обемът на разпределение на несвързания периндоприлат е около 0,2 l/kg. Степента на свързване на периндоприл с плазмените протеини е 20%, главно с ангиотензин конвертиращия ензим, но е зависимо от концентрацията.

Елиминиране

Периндоприлат се елиминира с урината и полуживотът на несвързаната фракция е около 17 часа, в резултат на което стабилно състояние се достига за 4 дни.

Специални популации

Елиминирането на периндоприл е намалено при пациенти в старческа възраст, а също и при пациенти със сърдечна недостатъчност или бъбречно увреждане. При бъбречно увреждане е желателно коригиране на дозата в зависимост от степента на бъбречното увреждане (креатининовия клирънс).

По време на диализа клирънсът на периндоприлат е 70 ml/min.

Кинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на изходната молекула е намален наполовина. Количеството на образувания периндоприлат обаче не е намалено и поради тази причина не се налага коригиране на дозата (вж. също точка 4.2 и точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучванията за хронична токсичност при перорално приложение (плъхове и маймуни), прицелният орган са бъбреците като уврежданията са обратими.

Не е наблюдавана мутагенност при *in vitro* или *in vivo* проучвания.

При проучванията за репродуктивна токсичност (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не са наблюдавани признаци на ембриотоксичност или тератогенност. Установено е обаче, че инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим индуцират нежелани ефекти върху късната фаза на феталното развитие, които водят до фетална смърт и конгенитални ефекти при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и увеличена пери- и постнатална смъртност. Фертилитетът не е бил нарушен нито при мъжките, нито при женските плъхове.

Не е наблюдавана карциногенност при дългосрочни проучвания при плъхове и мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална (E460)
Магнезиев стеарат (E470b)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Първична опаковка - Студено формован блистер

10 таблетки в блистер от непрозрачно студено формовано трислойно фолио (структура от външната към вътрешната страна - полиамид/алуминиево фолио/PVC филм) и алуминиево фолио.

Вторична опаковка - Картонена кутия с три блистера по 10 таблетки и листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№20140022

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

Дата на първо разрешаване : 30.01.2014 г./26.11.2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2024.

