

|                                                              |              |
|--------------------------------------------------------------|--------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО                             |              |
| Предложено към<br>разрешение за употреба № 11-14600/23.10.06 |              |
| 705/17.10.06                                                 | <i>Милет</i> |

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ  
PRESTARUM® 5 mg филмирани таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ


Всяка филмирана таблетка съдържа Perindopril 3.395, съответстващо на 5 mg Perindopril arginine.

*Помощни вещества: 72.58 mg lactose monohydrate*

За пълния списък на помощните вещества, *вж. точка 6.1.*

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Светло зелени, продълговати филмирани таблетки, гравирани с  от едната страна и делима от двата края.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 .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 миокарден инфаркт и/или реваскуларизация

4.2 . Дозировка и начин на приложение

Препоръчва се Prestarium® 5 mg филмирани таблетки да се приема веднъж дневно сутрин на гладно.

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

ХИПЕРТОНИЯ

Prestarium® 5 mg може да се прилага самостоятелно или в комбинация с други групи антихипертензивни медикаменти.

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

При пациенти с висока активност на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (по-конкретно, реновасална хипертония, нарушения на водно-солевия баланс и/или дехидратация, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) може да се наблюдава прекомерно спадане на кръвното налягане след приема на



първоначалната доза. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 2,5 mg като началните етапи на лечението трябва да се извършват под медицински контрол.

След едномесечно лечение дозата може да се увеличи до 10 mg веднъж дневно.

След началото на терапията с Prestarium® 5 mg може да се появи симптоматична хипотония; това е по-вероятно при пациенти, които приемат успоредно диуретици. По тази причина се препоръчва при тях лечението да се извършва с повишено внимание, тъй като такива пациенти могат да имат нарушения на водно-солевия баланс и/или дехидратация.

Ако е възможно, диуретикът трябва да се спре 2 до 3 дни преди началото на терапията с Prestarium® 5 mg (вж. 4.4).

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

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

#### **СИМПТОМАТИЧНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**

Препоръчва се Prestarium®, по принцип прилаган успоредно с незадържаш калий диуретик и/или дигоксин и/или бета блокер, да бъде назначаван под строг медицински контрол, с препоръчителна начална доза от 2,5 mg, приемани сутрин. Тази доза може да се увеличи след период от 2 седмици, до 5 mg веднъж дневно, ако има поносимост. Дозата трябва да се коригира на базата на клиничното повлияване на отделния пациент.

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

При пациенти, изложени на висок риск от симптоматична хипотония, напр. пациенти с нарушен водно-волеви баланс с или без хипонатриемия, пациенти с хиповолемия или пациенти, подложени на масивна диуретична терапия, тези състояния трябва да се коригират, ако е възможно, преди лечението с Prestarium®. Трябва редовно да се проследяват стойностите на кръвното налягане, бъбречната функция и серумния калий, както преди началото на, така и по време на лечението с Prestarium® 5 mg (вж. 4.4).

#### **СТАБИЛНА ФОРМА НА КОРОНАРНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО:**

Prestarium трябва да прилага в доза от 5 mg веднъж дневно в продължение на 2 седмици, увеличена до 10 mg веднъж дневно, в зависимост от бъбречната функция и при положение, че дозата 5 mg се понася добре.

При по-възрастни пациенти трябва да се приемат 2,5 mg веднъж дневно в продължение на 1 седмица, следващата седмица – 5 mg веднъж дневно, преди



увеличаване на дозата до 10 mg веднъж дневно, в зависимост от бъбречната функция (виж таблица 1 “Корекция на дозата при нарушена бъбречна функция”). Дозата трябва да се увеличи само ако предишната по-ниска доза се понася добре.

#### **КОРЕКЦИЯ НА ДОЗАТА ПРИ УВРЕДЕНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ**

При пациенти с нарушена бъбречна функция дозата трябва да се съобрази с посочените в таблица 1 по-долу стойности на креатининовия клирънс:

Таблица 1: корекция на дозата при увредена бъбречна функция

| Креатининов клирънс (ml/min) | препоръчителна доза      |
|------------------------------|--------------------------|
| $Cl_{CR} \geq 60$            | 5 mg дневно              |
| $30 < Cl_{CR} < 60$          | 2,5 mg дневно            |
| $15 < Cl_{CR} < 30$          | 2,5 mg през ден          |
| Пациенти на хемодиализа*     |                          |
| $Cl_{CR} < 15$               | 2,5 mg в деня за диализа |

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

#### **КОРЕКЦИЯ НА ДОЗАТА ПРИ ЧЕРНОДРОБНИ УВРЕЖДАНЯ**

При пациенти с чернодробни увреждания не се налага корекция на дозата (вж. 4.4 и 5.2)

#### **УПОТРЕБА ПРИ ДЕЦА**

Не са правени изследвания на ефикасността и безопасността на използването при деца и подрастващи. По тази причина не се препоръчва използване при деца и подрастващи.

#### **4.3 . Противопоказания**

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

#### **4.4 . Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### **СТАБИЛНА ФОРМА НА КОРОНАРНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО:**

Ако през първия месец от лечението с perindopril възникне симптоматика на нестабилна ангина пекторис (силна или не), трябва да се извърши внимателна оценка на съотношението полза/риск преди лечението да бъде продължено.

#### **ХИПОТОНИЯ**

ACE-инхибиторите могат да предизвикат спадане на кръвното налягане. Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с хипертония без



усложнения и е по-вероятно да се появи при дехидратирани пациенти, напр. чрез диуретици, ограничен прием на трапезна сол, диализа, диария или повръщане, или които страдат от тежка ренинозависима хипертония (вж. 4.5 и 4.8). При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност с или без придружаваща бъбречна недостатъчност е била наблюдавана симптоматична хипотония. Това е най-вероятно да се наблюдава при пациенти с по-изразени степени на сърдечната недостатъчност, което рефлектира в използването на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или нарушена бъбречна функция. При пациенти, изложени на повишен риск от симптоматична хипотония, трябва да се извършва строг контрол по време на началото на терапията и коригирането на дозите (вж. 4.2 и 4.8). Същите съображения важат за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното спадане на кръвното налягане би могло да има за резултат инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

При появяване на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение по гръб и, ако е необходимо, трябва да се приложи интравенозно инфузия от натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%) разтвор. Една преходна хипотензивна реакция не е противопоказание за по-нататъшно приемане на съответните дози, чийто прием обикновено може да продължи без проблеми след повишаване на кръвното налягане вследствие на увеличения обем.

При някои пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, вследствие на употребата на Prestarium® 5 mg може да се появи допълнително понижаване на системното кръвно налягане. Това е очакван ефект и обикновено не представлява основание за прекратяване на лечението. Ако хипотонията прерасне в симптоматична такава, може да се наложи намаляване на дозата или прекратяване на приема на Prestarium® 5 mg.

### **СТЕНОЗА НА АОРТНАТА И МИТРАЛНАТА КЛАПА/ХИПЕРТРОФИЧНА КАРДИОМИОПАТИЯ**

Както и останалите АСЕ-инхибитори, Prestarium® 5 mg трябва да се назначава с повишено внимание на пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изходящия поток от лявата камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

### **БЪБРЕЧНИ УВРЕЖДЕНИЯ**

В случаи с бъбречни увреждания (креатининов клирънс < 60 ml/min), първоначалната доза на perindopril трябва да се пригоди съгласно креатининовия клирънс на пациента (вж. 4.2), а след това дозата се определя като функция на повлияването на пациента от лечението. При тези пациенти част от обичайната медицинска практика е рутинното проследяване на калия и креатинина (вж. 4.8).

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност развитието на хипотония след започване на терапия с АСЕ-инхибитори може да доведе до допълнително увреждане на бъбречната функция. В тази ситуация има съобщения за възникване на остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.

При някои пациенти с двустранна стеноза на артерия реналис или стеноза на артерията към един бъбрек, които са били лекувани с АСЕ-инхибитори, са наблюдавани повишени стойности на кръвната урея и серумния креатинин,



обикновено претърпяващи обратно развитие след прекратяване на терапията. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. При наличие в допълнение на реновазална хипертония съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне при строг медицински контрол с ниски дози и тяхното внимателно титриране. Тъй като лечението с диуретици може да представлява допринасящ фактор за горепосоченото, прилагането на диуретиците трябва да се прекрати и в течение на първите седмици на терапията с Prestarium® 5 mg трябва да се проследи бъбречната функция.

При някои пациенти с хипертония без прояви на съществуващо бъбречно съдово заболяване се наблюдава повишение на стойностите на кръвната урея и серумния креатинин, което обикновено е незначително и бързопреходно, особено когато Prestarium® 5 mg се прилага едновременно с диуретик. Това е по-вероятно да се появи при пациенти с предварително съществуващо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаляване на дозата и/или прекратяване на диуретика и/или Prestarium® 5 mg.

#### *ПАЦИЕНТИ НА ХЕМОДИАЛИЗА*

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

#### *БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ*

Няма натрупан опит относно прилагането на Prestarium® 5 mg при пациенти с извършена бъбречна трансплантация.

#### *СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ/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 Prestarium® 5 mg (вж. 4.8). Това може да се случи във всеки един момент по време на терапията. В такива случаи Prestarium® 5 mg се прекратява незабавно и се предприема подходящо проследяване, което продължава до пълното отзвучаване на симптомите. В случаите, когато отокът се ограничи на лицето и устните, състоянието по принцип се овладява без лечение, макар че за облекчаване на симптомите е полезно прилагането на антихистаминови препарати.

Ангиоедем, свързан с оток на ларинкса може да има фатален изход. В случаите, при които има ангажиране на езика, глотиса или ларинкса, което е вероятно да причини обструкция на въздушните пътища, незабавно трябва да се започне спешно лечение. То може да включва прилагане на адреналин и/или поддържане на проходимост на въздушните пътища. Пациентът се подлага на строг медицински контрол до пълното и трайно отзвучаване на симптомите.

Пациенти с анамнеза на ангиоедем, несвързан с терапията с АСЕ-инхибитор, може да са изложени на повишен риск от ангиоедем в процеса на приемане на АСЕ-инхибитора (вж. 4.3).



### *АНАФИЛАКТОИДНИ РЕАКЦИИ ПО ВРЕМЕ НА АФЕРЕЗА НА ЛИПОПРОТЕИНИТЕ С НИСКА ПЛЪТНОСТ (LDL)*

В редки случаи при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат, са наблюдавани животозатсращаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез временно прекратяване на терапията с АСЕ-инхибитор преди всяка афереза.

### *АНАФИЛАКТИЧНИ РЕАКЦИИ ПО ВРЕМЕ НА ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ*

При пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори по време на лечение за десенсибилизация (напр. отрова на хименоопера), са наблюдавани анафилактоидни реакции. При същите пациенти посочените реакции са били избегнати чрез временно прекратяване на приема на АСЕ-инхибиторите, но те са се появявали отново при невнимание при повторното натоварване.

### *ЧЕРНОДРОБНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ*

В редки случаи АСЕ-инхибиторите са били свързвани със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром е неясен. При пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори, при които се развива жълтеница или изразено повишаване на стойностите на чернодробните ензими, АСЕ-инхибитора трябва да се прекрати и тяхното състояние трябва да се проследи по надлежен начин от лекар (вж. 4.8).

### *НЕУТРОПЕНИЯ/АГРАНУЛОЦИТОЗА/ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ/АНЕМИЯ*

При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция без други усложняващи фактори неутропения се появява рядко. Perindopril трябва да се използва с изключително внимание от пациенти с колагенни съдови заболявания, на имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено в случаи, когато съществува предварително установена увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в няколко случая не са повлияни от интензивна антибиотична терапия. Ако на такива пациенти се назначи perindopril, се препоръчва редовно проследяване на левкограмата и пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават за всякакви признаци на инфекция.

### *РАСОВА ПРИНАДЛЕЖНОСТ*

Относителният дял на случаите на ангиоедем, причинен от АСЕ-инхибитори, е висок при чернокожи пациенти, отколкото при не чернокожи пациенти. Подобно на останалите АСЕ-инхибитори, perindopril може да бъде по-малко ефективен за намаляване на кръвното налягане при чернокожи, отколкото при не чернокожи, вероятно поради преобладаването на по-ниски ренинови нива сред чернокожата популация от хипертоници.



### *КАШЛИЦА*

Има съобщения за появяване на кашлица при използване на АСЕ-инхибитори. Обикновено кашлицата е непродуктивна, персистираща и отзвучава след прекратяване на лечението. Като част от диференциалната диагноза на кашлицата трябва да се разглежда кашлицата, индуцирана от АСЕ-инхибитори.

### *ХИРУРГИЧНИ ИНТЕРВЕНЦИИ/АНЕСТЕЗИЯ*

При пациенти, подлагани на големи хирургични интервенции, или по време на анестезия с агенти, предизвикващи хипотония, Prestarium® 5 mg може да блокира образуването на ангиотензин II, получен вследствие на компенсаторно освобождаване на ренин. Лечението трябва да се прекрати един ден преди операцията. Ако се появи хипотония, за която се прецени, че се дължи на този механизъм, тя може да се коригира чрез увеличаване на обема.

### *ХИПЕРКАЛИЕМИЯ*

При някои пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително perindopril, са наблюдавани повишени стойности на серумния калий. Пациентите, изложени на риск от развитие на хиперкалиемия, включват пациенти с бъбречна недостатъчност, неконтролиран захарен диабет или такива, приемащи и калий спестяващи диуретици, калиеви добавки или съдържащи калий заместители на трапезна сол; или такива пациенти, приемащи други медикаменти, свързани с повишаване на серумните нива на калия (напр. хепарин). Редовно проследяване на серумния калий се препоръчва, ако успоредното използване на горепосочените агенти се сметне за подходящо.

### *ДИАБЕТИЦИ*

През първия месец от лечението с АСЕ-инхибитори на диабетици, които приемат антидиабетни препарати орално или инсулин, трябва да се извършва редовен контрол на гликемията (вж. 4.5).

### *ЛИТИЙ*

Комбинирането на литий с perindopril по принцип не се препоръчва (вж. 4.5).

### *КАЛИЙ СЪХРАНЯВАЩИ ДИУРЕТИЦИ, КАЛИЕВИ ДОБАВКИ ИЛИ СЪДЪРЖАЩИ КАЛИЙ ЗАМЕСТИТЕЛИ НА ТРАПЕЗНА СОЛ*

По принцип не се препоръчва комбиниране на perindopril и калий спестяващи диуретици, калиеви добавки или съдържащи калий заместители на трапезна сол (вж. 4.5)

Поради наличието на лактоза, пациенти, имащи редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, глюкозо-галактоза малабсорбция или Lapp лактазен дефицит, не трябва да приемат това лекарство.



#### 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

##### *ДИУРЕТИЦИ*

При пациенти, приемащи диуретици, особено пациенти с дехидратация и/или водно-солеви нарушения, може да се наблюдава прекомерно намаляване на кръвното налягане след началото на терапията с АСЕ-инхибитори. Вероятността от хипотензивни ефекти може да се редуцира чрез спиране на диуретика, увеличаване на обема или приема на сол преди началото на терапията с ниски и нарастващи дози perindopril.

##### *КАЛИЙ СЪХРАНЯВАЩИ ДИУРЕТИЦИ, КАЛИЕВИ ДОБАВКИ ИЛИ СЪДЪРЖАЩИ КАЛИЙ ЗАМЕСТИТЕЛИ НА ТРАПЕЗНА СОЛ*

Макар че серумният калий обикновено остава в нормални граници, при някои пациенти, лекувани с perindopril, може да се появи хиперкалиемия. Калий спестяващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевите добавки или съдържащите калий заместители на трапезна сол могат да доведат до значимо увеличаване на стойностите на серумния калий. По тази причина, комбинирането на perindopril с горепосочените медикаменти не се препоръчва (вж. 4.4). Ако едновременната употреба е показана поради изявена хипокалиемия, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на стойностите на серумния калий.

##### *ЛИТИЙ*

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на лития и токсичност при едновременно приемане на литий и АСЕ-инхибитори. Едновременната употреба с тиазидни диуретици може да повиши риска от литиева токсичност и да увеличи вече повишения риск от литиева токсичност при АСЕ-инхибиторите. Не се препоръчва едновременното използване на perindopril и литий, но ако комбинацията се окаже необходима, серумните нива на лития трябва да се проследяват внимателно (вж. 4.4).

##### *НЕСТЕРОИДНИ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА (НСПВС) ВКЛЮЧИТЕЛНО АСПИРИН $\geq 3$ Г/ДНЕВНО*

Приемането на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите. В допълнение, НСПВС и АСЕ-инхибиторите имат адитивен ефект за повишаване на серумния калий и могат да доведат до влошаване на бъбречната функция. Обикновено тези ефекти са обратими. Рядко може да се появи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция, предимно по-възрастни или дехидратирани пациенти.

##### *АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ СРЕДСТВА И ВАЗОДИЛАТАТОРИ*

Едновременното използване на тези средства може да увеличи хипотензивните ефекти на perindopril. Едновременното приложение с нитроглицерин и други





нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

#### *АНТИДИАБЕТНИ ПРЕПАРАТИ*

Резултатите от епидемиологични проучвания внушават, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетни медикаменти (инсулини, орални хипогликемични средства) може да причини по-силен глюкозопонижаващ ефект с риск от хипогликемия. Това явление е по-вероятно да се появи през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

#### *ТРИЦИКЛИЧНИ АНТИДЕПРЕСАНТИ/АНТИПСИХОТИЦИ/АНЕСТЕТИЦИ*

Едновременното използване на някои анестетични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ-инхибиторите може да има за резултат допълнително намаляване на кръвното налягане (вж. 4.4).

#### *СИМПАТИКОМИМЕТИЦИ*

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите.

#### *АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВА КИСЕЛИНА, ТРОМБОЛИТИЦИ, БЕТА-БЛОКЕРИ, НИТРАТИ*

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

#### 4.6 . Бременност и кърмене

##### *БРЕМЕННОСТ*

Prestarium® 5 mg филмирани таблетки не трябва да се използва по време на първия триместър на бременността. Когато се планира или потвърди бременност, колкото е възможно по-бързо трябва да се премине към друго алтернативно лечение. Контролирани проучвания на АСЕ-инхибиторите не са били провеждани при хора, но в ограничен брой случаи с експозиция по време на първия триместър няма данни за някакви малформации, съответстващи на фетотоксичност при човека, както е описано по-долу.

Perindopril е противопоказан през втория и третия триместър на бременността.

Известно е, че продължителната употреба на АСЕ-инхибитор през втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при човека (влошена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж. 5.3)

Ако от втория триместър на бременността нататък се установи, че е приеман perindopril се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

##### *КЪРМЕНЕ*

Не е известно дали perindopril се отделя в човешката кърма. По тази причина не се препоръчва използване на Prestarium® 5 mg филмирани таблетки от кърмещи жени.

#### 4.7 . Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Трябва да се има предвид, че по време на шофиране или работа с машини могат в отделни случаи да се появят главозамайване или умора.

#### 4.8 . Нежелани лекарствени реакции

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

Много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); не толкова чести (>1/1000, <1/100); редки (>1/10000, <1/1000); много редки (<1/10000), включително изолирани съобщения.

#### *НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОНОСНАТА И ЛИМФНА СИСТЕМИ*

Понижаване на хемоглобина и хематокрита, тромбоцитопения, левкопения/неутропения и случаи на агранулоцитоза или панцитопения са били наблюдавани много рядко. Много рядко са били съобщавани случаи на хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата (вж. 4.4).

#### *ПСИХИЧНИ НАРУШЕНИЯ:*

Не толкова чести: разстройства на настроението или съня

#### *НАРУШЕНИЯ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА*

Чести: главоболие, замаяност, виене на свят, парестезии

Много редки: обърканост

#### *НАРУШЕНИЯ НА ОКОТО*

Чести: зрителни нарушения

#### *НАРУШЕНИЯ НА УХОТО И ВЪТРЕШНОТО УХО*

Чести: шум в ушите

#### *СЪДОВИ НАРУШЕНИЯ*

Чести: хипотония и ефекти, свързани с хипотонията.

Много редки: инсулт, вероятно вследствие на ексцесивна хипотония при високорискови пациенти (вж. 4.4).

#### *СЪРДЕЧНИ НАРУШЕНИЯ*



Много редки: аритмия, ангина пекторис и миокарден инфаркт, вероятно вследствие на ексцесивна хипотония при високорискови пациенти (вж. 4.4).

#### *РЕСПИРАТОРНИ, ГРЪДНИ И МЕДИАСТИНАЛНИ НАРУШЕНИЯ*

Чести: кашлица, диспнея

Не толкова чести: бронхоспазъм

Много редки: еозинофилна пневмония, ринит

#### *СТОМАШНО-ЧРЕВНИ НАРУШЕНИЯ*

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

Не толкова чести: сухота в устата

Много редки: панкреатит

#### *ХЕПАТО-БИЛИАРНИ НАРУШЕНИЯ*

Много редки: хепатит или цитолитичен или холестатичен (вж. 4.4).

#### *НАРУШЕНИЯ НА КОЖАТА И ПОДКОЖНАТА ТЪКАН*

Чести: обрив, пруритус

Не толкова чести: ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса, уртикария (вж. 4.4).

Много редки: еритема мултиформе

#### *НАРУШЕНИЯ НА МУСКУЛНО-СКЕЛЕТНАТА СИСТЕМА И СЪЕДИНИТЕЛНАТА ТЪКАН*

Чести: мускулни крампи

#### *НАРУШЕНИЯ НА БЪБРЕЦИТЕ И ПИКОЧНИТЕ ПЪТИЩА*

Не толкова чести: бъбречна недостатъчност

Много редки: остра бъбречна недостатъчност

#### *НАРУШЕНИЯ ОТ СТРАНА НА ПОЛОВАТА СИСТЕМА И ГЪРДИТЕ*

Не толкова чести: импотентност

#### *ОБЩИ НАРУШЕНИЯ И ЕФЕКТИ НА МЯСТОТО НА ПРИЛОЖЕНИЕ*



Чести: астения

Не толкова чести: изпотяване

### *ИЗСЛЕДВАНИЯ*

Могат да се появят повишаване на стойностите на кръвната урея и плазмения креатинин, хиперкалиемия, обратима след прекъсване на приема, особено при наличието на бъбречна недостатъчност, тежка сърдечна недостатъчност и реновазална хипертония. Рядко се съобщава за повишени стойности на чернодробните ензими и серумния билирубин.

### *КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ*

По време на периода на рандомизиране на пациентите в проучването EUROPA, са проследявани само сериозните нежелани събития. Няколко пациенти са имали сериозни нежелани събития: съответно 16 (0.3%) от 6 122 пациенти, получаващи perindopril, и 12 (0.2%) от 6,107, получаващи плацебо. В групата на пациентите, получаващи perindopril, хипотония е наблюдавана при 6 пациенти, ангиоедем при 3 пациенти и внезапен кардиа арест при 1 пациент. Повече пациенти са отпаднали от проучването поради кашлица, хипотония или непоносимост в групата, лекувани с perindopril отколкото в групата, лекувани с плацебо, 6% (n = 366) спрямо съответно 2.1% (n = 129).

#### 4.9 . Предозиране

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

Препоръчаното лечение на предозирането е интравенозна инфузия на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%) разтвор. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в положение за лечение на шок. Ако е на разположение, може също да се разгледа лечение с инфузия на ангиотензин II и/или катехоламини интравенозно. Perindopril може да се отстрани от общото кръвообращение чрез хемодиализа. (вж. 4.4). За брадикардия, резистентна на лечение, е показана терапия с пейсмейкър. Непрекъснато трябва да се проследяват жизнените показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 .Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитор, обикновени

АТС код: C09A A04

Perindopril е инхибитор на ензима, който конвертира ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин конвертиращ ензим, ACE). Конвертиращият ензим, или киназа,



представлява екзопептидаза, която позволява конверсия на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II, както и отговарящ за разпадането на вазодилататора брадикинин на неактивен хектапептид. Инхибицията на ACE има за резултат редуция на ангиотензин II в плазмата, което води до увеличена плазмена ренинова активност (чрез инхибиция на отрицателната обратна връзка за освобождаване на ренин) и намалена секреция на алдостерон. Тъй като ACE инактивира брадикинина, неговата инхибиция има за резултат повишаване на активността на циркулиращите и локални каликреин-кининови системи (и по този начин също така активиране на простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за понижаващото кръвното налягане действие на ACE-инхибиторите и отчасти да е отговорен за техните странични ефекти (напр. кашлица).

Perindopril действа чрез своя активен метаболит периндоприлат. Другите метаболити не показват инхибиция на ACE активността *in vitro*.

### *ХИПЕРТОНИЯ*

Perindopril е активен при всички степени на хипертонията: лека, умерена, тежка; наблюдава се понижаване на стойностите на систоличното и диастоличното кръвно налягане както в легнало положение по гръб, така и в изправено положение.

Perindopril намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижаване на кръвното налягане. Вследствие на това се увеличава периферния кръвоток, без ефект върху сърдечната честота.

Като правило се увеличава бъбречният кръвоток, докато скоростта на гломеруларна филтрация (СГФ) обикновено остава непроменена.

Антихипертензивната активност е максимална между 4 и 6 ч. след прием на единична доза и продължава поне в течение на 24 ч.: 87-100% от ефектите попадат в междупиковите сектори.

Спадът на кръвното налягане настъпва бързо. При повлияващи се пациенти, нормализация се постига в рамките на 1 месец и персистира без появяване на тахифилаксия.

Спирането на лечението не води до rebound ефект.

Perindopril намалява лявокамерната хипертрофия.

Доказано е, че при хора perindopril демонстрира съдоразширяващи свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и намалява отношението медия: лумен на малките артерии.

Спомагателна терапия с тиазиден диуретик води до синергия от адитивен тип. Комбинацията от ACE-инхибитор и тиазид също намалява риска от хипокалиемия, предизвикана от диуретичното лечение.

### *СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ*

Perindopril редуцира работата на сърцето чрез понижаване на преднатоварването и следнатоварването.

Проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност са показали:

- намалени стойности на налягането на пълнене на лявата и дясната камера,
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление,
- увеличаване на сърдечния дебит и подобряване на сърдечния индекс.



В сравнителни проучвания началното прилагане на 2.5 mg perindopril arginine на пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност не се свързва с някакво значимо понижаване на кръвното налягане в сравнение с плацебо.

### *ПАЦИЕНТИ СЪС СТАБИЛНА ФОРМА НА КОРОНАРНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО*

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

Дванадесет хиляди двеста и осемнадесет (12,218) пациенти на възраст над 18 години са били рандомизирани на 8 mg perindopril tert-butylamine (еквивалентно на 10 mg perindopril arginine) (n = 6,110) или плацебо (n = 6,108).

Популацията, включена в проучването, е била с доказана коронарна болест на сърцето без клинични признаци за сърдечна недостатъчност. Общо 90% от пациентите са имали предшестващи миокарден инфаркт и/или реваascularизация. Медикаментозната терапия в проучването е била добавена на фона на конвенционална терапия, включваща антиагреганти, липидо-понижаващи медикаменти и бета-блокери.

Основния критерий за ефективност е бил комбинацията от сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт, и/или кардиа арест с успешна ресусцитация. Лечението с 8 mg perindopril tert-butylamine (еквивалентно на 10 mg perindopril arginine) веднъж дневно е довело до значително абсолютно намаление на първичната крайна цел с 1.9% (релативно намаление на риска с 20%, 95% CI [9.4; 28.6] – p<0.001).

При пациентите с предшестващ миокарден инфаркт и/или реваascularизация, абсолютното намаление на риска е било 2.2%, съответстващо на релативно намаление на риска с 22.4% (95% CI) [12.0; 31.6] – p<0.001) по отношение на първичната крайна цел в сравнение с плацебо.

### 5.2 .Фармакокинетични свойства

След приемане орално perindopril се резорбира бързо и пикови концентрации се достигат в рамките на 1 ч. Плазменият полуживот на perindopril е равен на 1 час.

Perindopril е лекарствен предшественик. 27% от приложената доза perindopril достига кръвообръщението под формата на активния метаболит периндоприлат

В допълнение към активния периндоприлат, perindopril се разгражда на още 5 метаболити, всичките неактивни. Пикова плазмена концентрация на периндоприлат се постига в рамките на 3 до 4 ч.

Тъй като приемът на храна намалява конверсията в периндоприлат и следователно - бионаличността, perindopril arginine трябва да се прилага перорално като единична дневна доза сутрин на гладно.

Демонстрирана е линейна зависимост между дозата perindopril и плазмената ѝ експонация.

Обемът на разпределение е приблизително 0.2 l/kg за несвързан периндоприлат.

Свързването на perindoprilat с плазмените белтъци е 20% главно с ангиотензин конвертирация ензим , но е зависимо от концентрацията



Периндоприлат се отделя в урината и полуживота на несвързаната фракция е приблизително 17 ч. ч., което има за резултат постигане на „steady state” след 4 дни.

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

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

Кинетиката на perindopril е променена при пациенти с цироза: хепаталният клирънс на молекулата-майка се редуцира наполовина. Количеството образуван периндоприлат обаче не намалява и по тази причина не се налага корекция на дозата (вж. също 4.2 и 4.4.).

### 5.3 .Предклинични данни за безопасност

При проучване на хронична токсичност след приложения орално (върху плъхове и маймуни) прицелните органи са бъбреците с обратими увреждания.

В проучвания in vitro или in vivo не се наблюдава мутагенност.

В проучвания за репродуктивна токсичност (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не са установени признаци за ембриотоксичност или тератогенност. За инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, обаче, като група е било показано, че индуцират неблагоприятни ефекти върху късното фетално развитие, имащи за резултат фетална смърт и конгенитални ефекти при гризачи и зайци: бъбречни лезии и увеличена пери- и постнатална смъртност.

В дългосрочни проучвания върху плъхове и мишки не е установена канцерогенност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 .Списък на помощните вещества

*Сърцевина:*

Lactose monohydrate

Magnesium stearate (E 470B)

Maltodextrin

Hydrophobic colloidal silica

Sodium starch glycolate (type A)

Филмово покритие:

Glycerol (E422a)

Hypromellose (E464)

Copper chlorophyllin (E141 ii)

Macrogol

Magnesium stearate (E 470B)

Titanium dioxide (E171)

### 6.2 . Несъвместимости

Не е приложимо



6.3 .Срок на годност  
3 години

6.4 .Специални условия на съхранение  
Дръжте кутията плътно затворена, за да предпазите от овлажняване.

6.5 .Данни за опаковката  
30 таблетки в бял полипропиленов таблетен контейнер, снабден с полиетиленов ограничител и зелена непрозрачна запушалка, съдържаща изсушаващ гел.

6.6 .Препоръки при употреба  
Лекарствени продукти, които вече не са необходими, не трябва да бъдат изхвърляни с мръсната вода или в обществената канализация. Върнете ги обратно в аптеката или попитайте Вашия фармацевт как да се освободите от тях в съответствие с националните предписания. Тези мерки спомагат за опазване на околната среда.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА  
LES LABORATOIRES SERVIER  
22, rue Garnier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
France

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР: 20020077

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ИЛИ ПОДНОВЯВАНЕ  
НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА: 24.01.2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА  
09.2006

