

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Prelessa** 8 mg tablets  
**Пренеса** 8 mg таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 8 mg периндоприл ербумин (Perindopril erbumine), който е еквивалентен на 6,676 mg периндоприл (Perindopril).

Помощни вещества: лактоза монохидрат.  
За помощните вещества, виж раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки  
Таблетките са бели, кръгли, леко двойно изпъкнали, с делителна черта от едната страна.  
Таблетките могат да се делят на две еднакви половини.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Prelessa е показан за лечение на:

- хипертония,
- сърдечна недостатъчност.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчва се лекарственият продукт да се приема веднъж дневно, сутрин преди хранене.

Дозата трябва да се определя индивидуално според профила на пациента (виж раздел 4.4) и отговора от страна на артериалното 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, недостиг на сол и/или с хиповолемия, сърдечна декомпенсация или с тежка хипертония) може да се получи прекомерно понижаване на артериалното налягане в началото на лечението. 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.

ПОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-1563</u> , <u>11.02.08</u>
Одобрено: <u>11 / 15.01.08</u>



Прилагането на инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим на пациенти, които приемат диуретик, може да причини симптоматична хипотония. Поради това при такива пациенти се препоръчва повишено внимание, тъй като при тях може да има хиповолемиа и/или недостиг на сол.

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 диуретик, началната доза е 2 mg еднократно дневно. 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 напреднала 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 веднъж дневно. Дозирането при възрастни пациенти трябва да бъде в зависимост от бъбречната функция.

#### Сърдечна недостатъчност

За лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност периндоприл обикновено се прилага в комбинация с диуретик и бета блокер, и ако се налага и с дигиталисови гликозиди. Лечението трябва да започва под лекарско наблюдение с препоръчителна начална доза от 2 mg, приемана сутрин. Тази доза може да се увеличи до 4 mg веднъж дневно след двуседмично лечение. Дозирането на периндоприл трябва да е съобразено с нивото на кръвното налягане при отделните пациенти.

При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност и при пациенти с бъбречна недостатъчност и тенденция за електролитен дисбаланс, както и при пациенти, 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. пациенти, които са получавали високи дози диуретици), електролитният дисбаланс и хиповолемията 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).

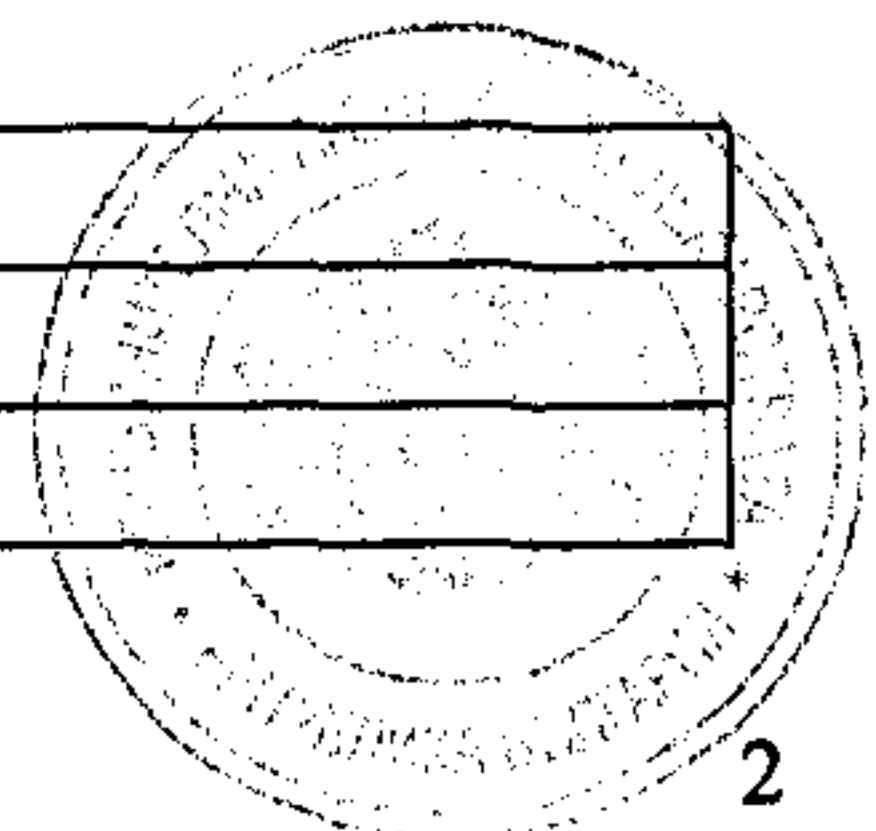
#### Коригиране на дозата при бъбречно увреждане

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

При пациенти с бъбречно увреждане, дозата на периндоприл трябва да се пригоди съобразно степента на бъбречното увреждане. Проследяването на състоянието на пациентите обикновено включва и редовно измерване на серумния калий и креатининовите нива.

#### Препоръчителни дози:

Креатининов клирънс	Препоръчвана доза
Креатининов клирънс > 1 ml/s	4 mg дневно
Креатининов клирънс между 0,5 и 1 ml/s	2 mg дневно



Креатининов клирънс между 0,25 и 0,5 ml/s	2 mg през ден
---	---------------

Припоръчителната доза при пациенти на хемодиализа (креатининов клирънс < 0,25 ml/s) е 2 mg в деня на диализата, след приключването на хемодиализата. Диализният клирънс на периндоприлат е 1,16 ml/s.

#### Чернодробно увреждане

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

#### Употреба при деца

Приложението на периндоприл при деца и подрастващи под 18 годишна възраст не се препоръчва (виж раздел 4.4).

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към периндоприл, към някое 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 4.6).

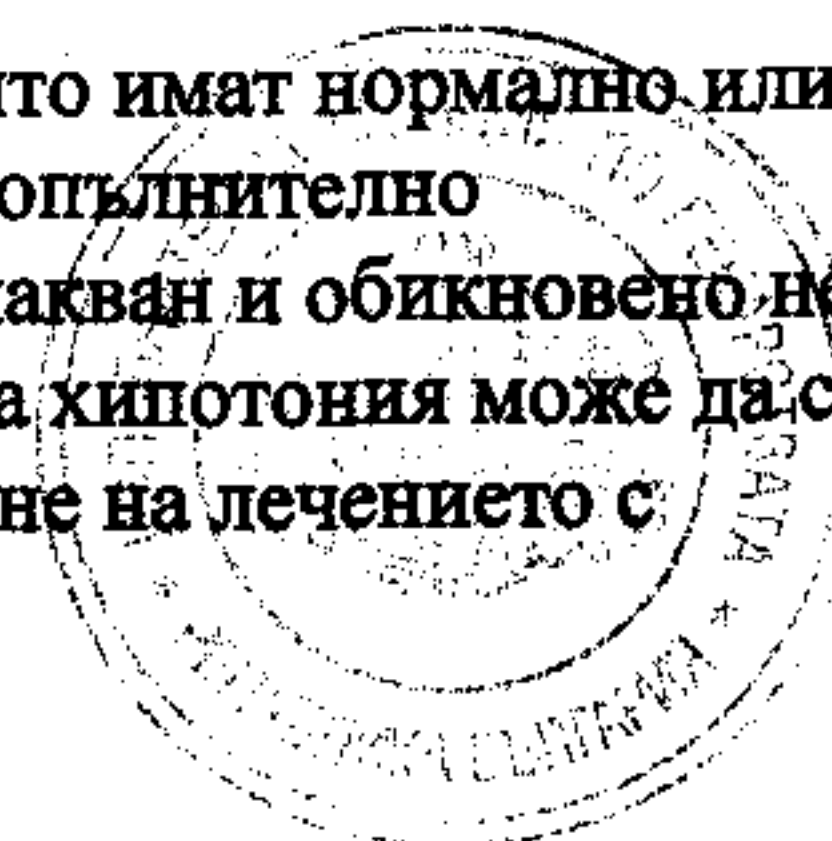
### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

#### Хипотония

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат понижаване на артериалното налягане. Симптоматична хипотония след начална доза се наблюдава рядко при пациенти с хипертония без усложнения. По-вероятно е тя да възникне при болни с хиповолемия, напр. поради лечение с диуретици, ограничения на солта в диетата, диализа, диария или повръщане (виж раздели 4.5 и 4.8). При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, с 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. Тези пациенти, които са с повишен риск от симптоматична хипотония, трябва да се наблюдават внимателно в началото на лечението и да се коригира дозата (виж раздели 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 за увеличаване на плазмения обем. 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. При симптоматична хипотония може да се наложи намаление на дозата на диуретика и/или преустановяване на лечението с периндоприл.



### Стеноза на аортната и митралната клапа / хипертрофична кардиомиопатия

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

### Бъбречно увреждане

В случай на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 1 ml/s) дозата трябва да се коригира според креатининовия клирънс на пациента (виж раздел 4.2), а след това според отговора на пациента към лечението. Серумният креатинин и нивата на калия трябва редовно да се проследяват.

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

При някои пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, е наблюдавано повишение на серумните нива на урея и креатинин, обикновено обратимо (след преустановяване на терапията).

Повишаване на серумната урея и креатинин се наблюдава най-често при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти с реноваскуларна хипертония съществува риск от тежки хипотонии 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 през първите седмици от терапията с периндоприл.

При някои пациенти без манифестно предшестващо реноваскуларно заболяване е наблюдавано повишение на серумните урея и креатинин, обикновено леко и преходно, особено когато периндоприл е прилаган едновременно с диуретик. По-вероятно е това да възникне при пациенти с налично бъбречно увреждане. В тези случаи се изисква приложение на намалена доза на АСЕ инхибитор или преустановяване на лечението с диуретика и/или и двете.

### Пациенти на хемодиализа

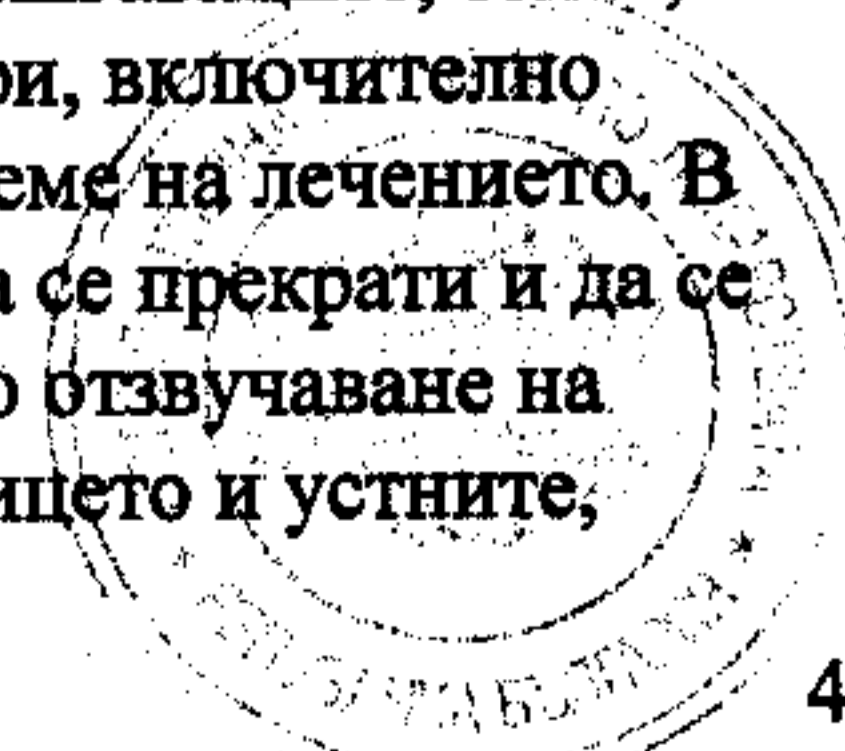
Има съобщения за анафилактоидни реакции при пациенти на диализа с високо пропускливи мембрани, лекувани едновременно с АСЕ инхибитор. Ако се налага диализа, трябва да се употребят друг вид диализни мембрани.

### Бъбречна трансплантация

Няма опит с приложение на периндоприл при пациенти с наскоро направена 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 раздел 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 фатален. Когато са засегнати езика, глотиса или ларинкса, което има вероятност да предизвика обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се започне приложение на адреналин и поддържане на свободни дихателни пътища на пациента. Пациентът трябва да бъде под стриктно лекарско наблюдение до пълното 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 раздел 4.3).

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

Рядко пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, са получавали животозастрашаващи 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

Пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на лечение за десенсибилизация с отрова на пчели и оси, са получавали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции могат да бъдат избегнати, когато лечението с АСЕ инхибитори временно се преустановява преди всяка десенсибилизация..

#### Чернодробна недостатъчност

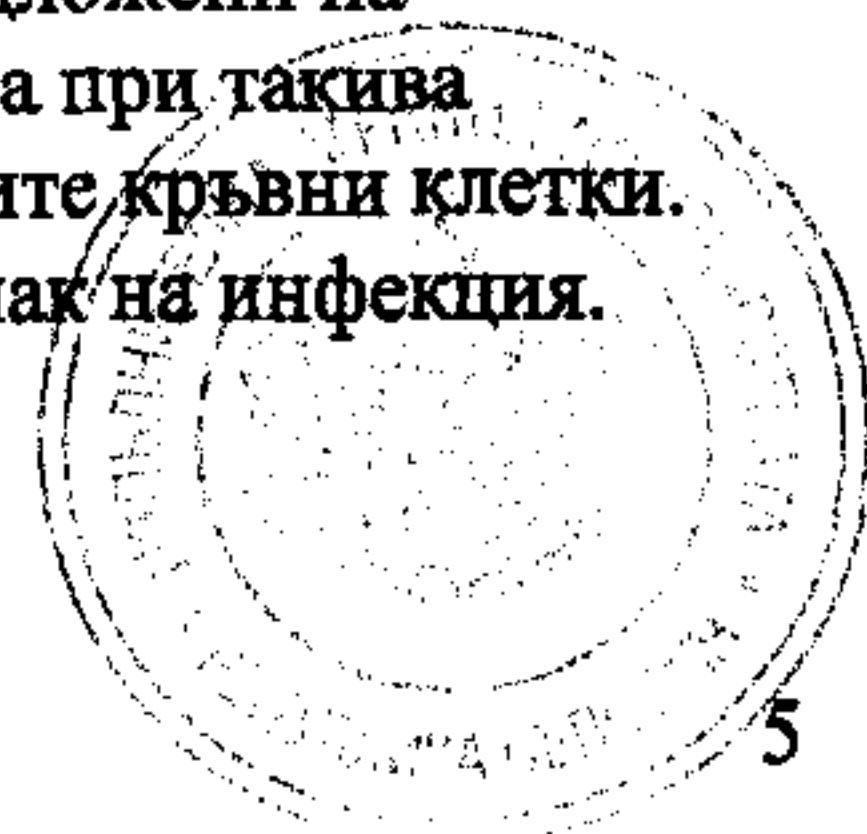
Рядко лечението с АСЕ инхибитори е било свързано със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) до смърт. Механизмът на този синдром е неясен. Пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, които развият жълтеница или подчертано повишение на чернодробните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

#### Неутропения/Агранулоцитоз

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 със системно заболяване на съединителната тъкан (напр. системен лупус еритематозис, склеродермия), едновременно лечение с имunosупресори, при лечение с алопуринол или прокаинамид, или при комбинация от тези фактори, особено при наличие на предшестващо увреждане на бъбречната функция.

Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции и са били подложени на интензивно антибиотично лечение. Ако периндоприл се употребява при такива пациенти, се препоръчва периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки. Тези болни трябва да се инструктират да съобщават за всеки признак на инфекция.

#### 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 при чернокожата хипертензивна популация.

#### Кашлица

При употреба на АСЕ инхибитори се съобщава за кашлица, която е непродуктивна, персистираща и отзвучава след преустановяване на лечението. Това трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на кашлицата.

#### Пациенти в напреднала възраст

При някои пациенти в напреднала възраст може да се получи по-силен отговор при лечение с АСЕ инхибитори, отколкото при по-млади пациенти. При тях се препоръчва по-ниска начална доза и проследяване на функцията на бъбреците в началото на лечението.

#### Операция/Анестезия

При пациенти, подложени на 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 болни с бъбречна недостатъчност, диабет или употребяващи едновременно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или лекувани с други лекарства, които могат да причинят хиперкалиемия (напр. хепарин). При необходимост от лечение с гореспоменатите лекарства се препоръчва редовно проследяване на серумния калий.

#### Пациенти с диабет

При диабетици, лекувани с орални антидиабетни средства или инсулин, трябва да се осъществява внимателно гликемичния контрол по време на първите няколко месеца при едновременно лечение с АСЕ инхибитор (виж раздел 4.5).

#### Литий

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

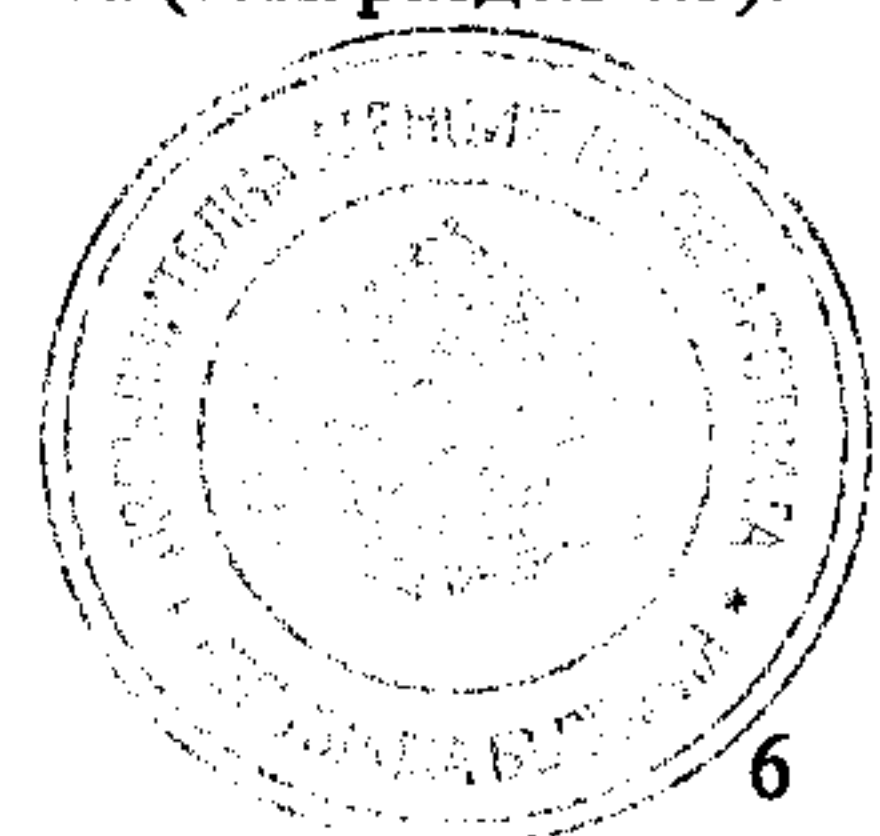
#### Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий

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

#### Бременност и кърмене

(виж раздели 4.3 и 4.6).

#### Специални предупреждения за помощните вещества



Пренеса съдържа лактоза. Пациентите, които имат галактозна непоносимост, Lapp лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### **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, могат да получат прекомерно понижение на артериалното налягане след включването на АСЕ инхибитор. Възможността за поява на хипотензия може да се намали чрез преустановяване на диуретика, увеличение на приема на течности или на сол преди включването на ниски и постепенно увеличаващи се дози АСЕ инхибитор.

##### 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 (спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, може да доведе до хиперкалиемия. 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 чест контрол 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 АСЕ инхибитори и тиазидни диуретици може да увеличи риска от литиева токсичност. Употребата на периндоприл с литий не се препоръчва, но ако комбинацията е необходима, серумните нива на лития трябва да се проследяват внимателно (виж раздел 4.4).

##### Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

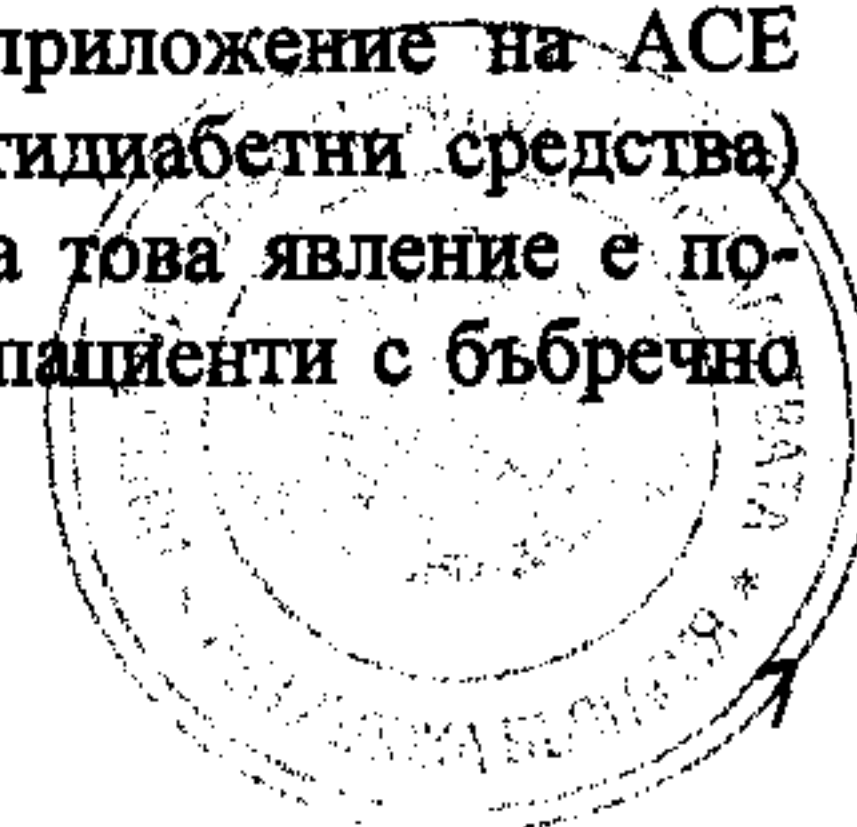
Приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите. Освен това, НСПВС и АСЕ инхибиторите имат адитивен ефект по отношение повишаването на серумния калий и могат да доведат до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да възникне остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. болни в напреднала възраст или пациенти с дехидратация).

##### 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 средства (инсулини или орални антидиабетни средства) може да причини хипогликемия. 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

Периндоприл може да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина (когато се използва в дози от 75 - 100 mg), тромболитици и бета блокери.

#### 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 раздел 4.4).

#### Симпатомиметици

Симпатомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

### **4.6 Бременност и кърмене**

#### Употреба по време на бременност

Периндоприл не трябва да се използва през първия триместър на бременността. Когато се планира или потвърди бременност, лечението с периндоприл трябва да се прекрати колкото е възможно по-скоро и да се премине към друго антихипертензивно лечение. Не са правени контролирани проучвания с АСЕ инхибитори при хора. В ограничен брой случаи с експозиция през първия триместър при човека не са установени малформации, отговарящи на фетотоксичност според описанието по-долу. Приложението на периндоприл през второто и третото тримесечие на бременността е противопоказано.

Доказано е, че продължителната експозиция на периндоприл по време на втория и третия триместър може да индуцира фетотоксичност при човека (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия).

При експозиция на периндоприл след втория триместър на бременността се препоръчва изследване на бъбречната функция и на черепа с ултразвук.

#### Употреба по време на кърмене

Не е известно дали периндоприл се екскретира в кърмата при човека. Поради това употребата на периндоприл при жени, които кърмят, не се препоръчва.

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

При шофиране на моторни превозни средства или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да възникне хипотония и замаяване.

### **4.8 Нежелани реакции**

По време на лечение с периндоприл могат да възникнат следните нежелани реакции, които се класифицират в следните групи в зависимост от честотата:

Много чести (>1/10);

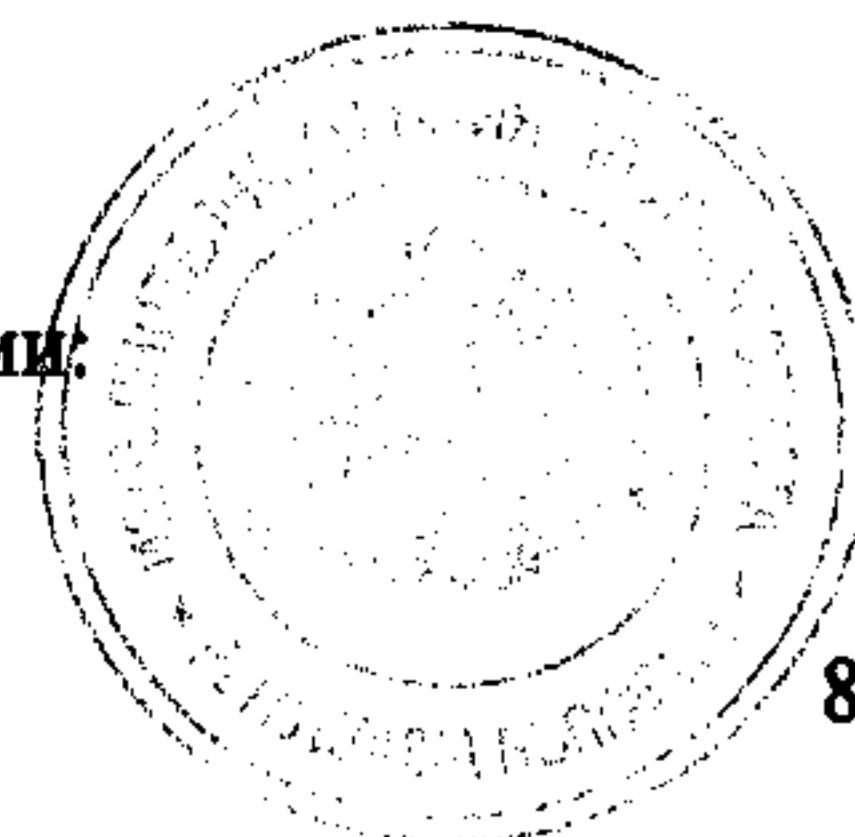
Чести (>1/100, <1/10);

Нечести (>1/1000, <1/100);

Редки (>1/10000, <1/1000);

Много редки (<1/10000), включително отделни съобщения.

Честотата на нежеланите реакции са изброени по органи и системи:





Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много рядко: намаление на хемоглобина и хематокрита, тромбоцитопения, левкопения/неутропения и случаи на агранулоцитоза, панцитопения, хемолитична анемия (при пациенти с вроден недостиг на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа.)

Психични нарушения:

Нечести: нарушения на настроението или съня.

Увреждания на нервната система:

Чести: главоболие, замаяване, световъртеж, парестезии.

Много редки: объркване.

Увреждания на очите:

Чести: нарушение на зрението.

Увреждания на ушите и лабиринта:

Чести: шум в ушите.

Сърдечни увреждания:

Много редки: аритмия, стенокардия

Съдови увреждания

- чести: хипотония и ефекти, свързани с хипотонията;

- много редки: миокарден инфаркт или инсулт, вероятно дължащи се на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (виж 4.4).

Респираторни, гръдни и медиастинални увреждания:

Чести: кашлица, диспнея.

Нечести: бронхоспазм.

Много редки: ринит, еозинофилна пневмония.

Стомашно-чревни нарушения:

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

Нечести: сухота в устата,

много редки: панкреатит.

Хепато-билиарни увреждания:

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

-

Увреждания на кожата и подкожната тъкан:

Чести: обрив, сърбеж,

Нечести: ангиоедем (виж раздел 4.4)

Много редки: еритема мултиформа.

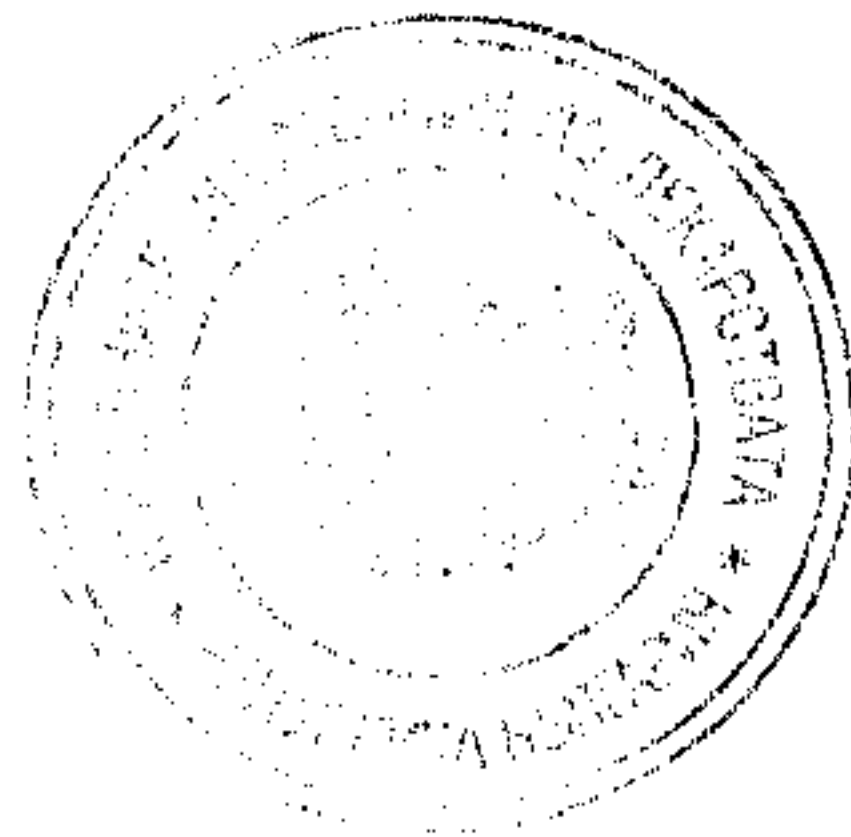
Увреждания на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулни спазми.

Увреждания на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: бъбречна недостатъчност,

Много редки: остра бъбречна недостатъчност.



### Нарушения на репродуктивната система и гърдите:

Нечести: импотентност.

### Общи увреждания:

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.

## **4.9 Предозиране**

Има ограничени данни за предозиране при хора.

Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ инхибитори, може да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, сърцебиене, брадикардия, замаяване, тревожност и кашлица.

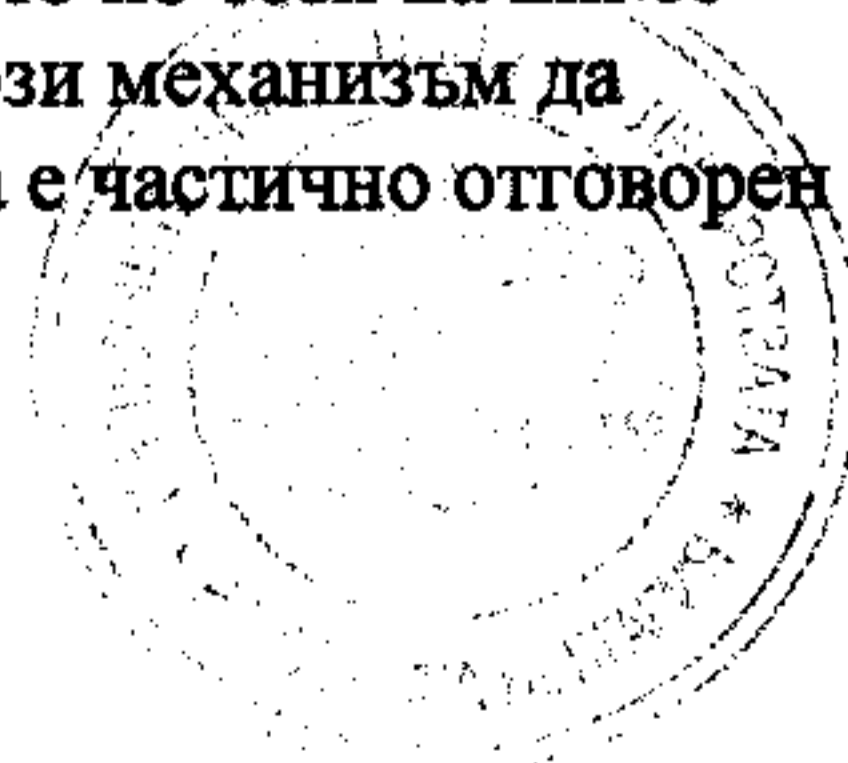
Препоръчителното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в положение като при шок. При възможност, може да се има предвид и лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозно приложение на катехоламини. Периндоприлат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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група : АСЕ инхибитори, АТС код: С09А А04

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин-конвертирация ензим (АСЕ), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II. Ангиотензин конвертирацията ензим или киназа II е екзопептидаза, която позволява превръщането на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II, както и предизвиква разграждането на вазодилататора брадикинин до неактивен хептапептид. Инхибирането на АСЕ 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 АСЕ инактивира брадикинина, инхибирането на АСЕ също води до повишена активност на циркулиращите и локалните каликреин-кининови системи (като по този начин се активира също и простагландиновата синтеза). Възможно е този механизъм да допринася за хипотензивния ефект на АСЕ 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 АСЕ инхибираща активност *in vitro*.

### Хипертония

Периндоприл е активен при всички стадии на хипертония: лека, умерена и тежка. Наблюдава се понижение на систоличното и диастоличното артериално налягане в легнало и в изправено положение.

Периндоприл намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижение на артериалното налягане. Вследствие на това се увеличава периферният кръвоток, без ефект върху сърдечната честота.

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

Максималната антихипертензивна активност се наблюдава между 4 и 6 часа след приложение на еднократна доза периндоприл и се поддържа в продължение на най-малко 24 часа, като и след 24 часа лекарственият продукт притежава от 87 до 100 % от максималните ефекти.

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

Преустановяването на лечението не води до "rebound effect".

Приложението на периндоприл води до намаление на левокамерната хипертрофия.

Доказано е, че при човека периндоприл показва вазодилатиращи свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и намалява структурните промени в малките артерии и намалява левокамерната хипертрофия.

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

### Симптоматична сърдечна недостатъчност

Периндоприл намалява работата на сърцето чрез намаление на пред- и следнатоварването.

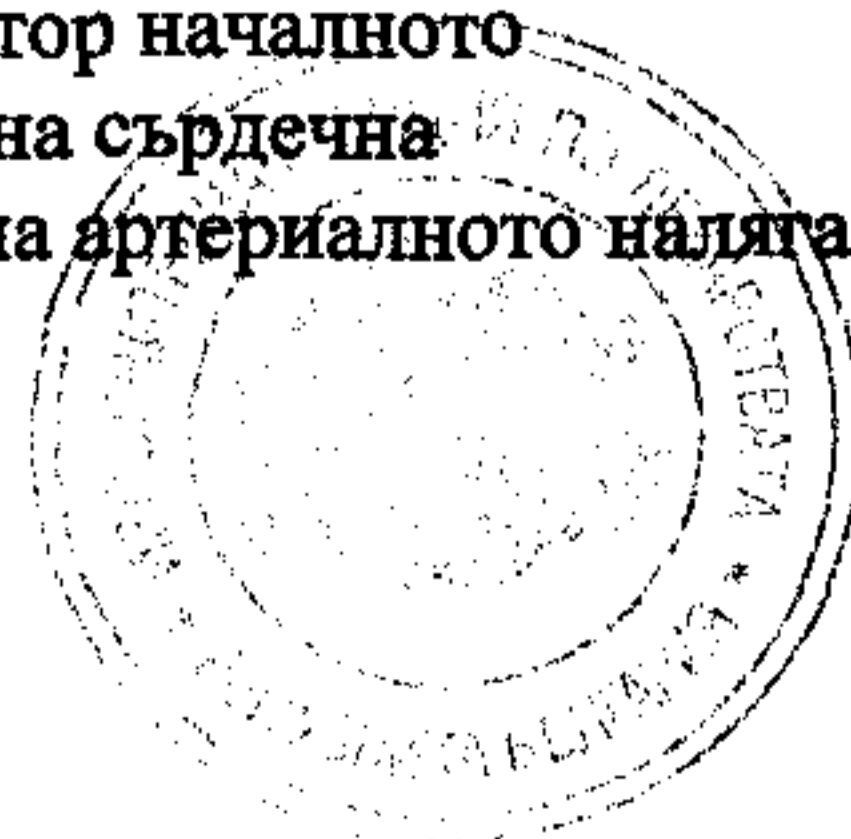
Проучванията при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност са показали:

- намалено налягане при пълнене на лявата и дясната камера;
- намалена обща резистентност на периферните съдове;
- повишен сърдечен дебит и подобрен сърдечен индекс.

При сравнителни изследвания с плацебо или друг АСЕ инхибитор началното приложение на 2 mg периндоприл на пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност не е било свързано със значително намаление на артериалното налягане в сравнение с плацебо.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция



След перорално приложение резорбцията на периндоприл е бърза и максимална концентрация се достига след 1 час. Бионаличността е 65 до 70 %.

Тъй като храната намалява превръщането на периндоприл в периндоприлат, съответно и бионаличността, периндоприл трябва да се прилага перорално като еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

#### Разпределение

Обемът на разпределение е 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързването с протеините е слабо (свързването на периндоприлат с ангиотензин-конвертиращия ензим е под 30 %), но зависи от концентрацията.

#### Метаболизъм

Около 20 % от цялото количество резорбиран периндоприл се превръща в периндоприлат, активният метаболит. Освен активния периндоприлат, периндоприл има още пет метаболита, всичките неактивни. Плазменият полуживот на периндоприл е 1 час. Максималната плазмена концентрация на периндоприлат се достига за 3 до 4 часа.

#### Елиминиране

Периндоприлат се елиминира с урината и полуживотът на несвързаната фракция е приблизително 3 до 5 часа. Дисоциацията на периндоприлат, свързан с ангиотензин-конвертиращия ензим, води до "ефективен" елиминационен полуживот от 25 часа, като равновесно състояние се достига за 4 дни.

Не се наблюдава кумулиране на периндоприл след многократно приложение.

Елиминирането на периндоприлат се намалява при пациенти в напреднала възраст, както и при болни със сърдечна или бъбречна недостатъчност. Желателно е коригиране на дозата при бъбречна недостатъчност в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс).

Клирънсът на периндоприлат при диализа е 1,16 ml/s.

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.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

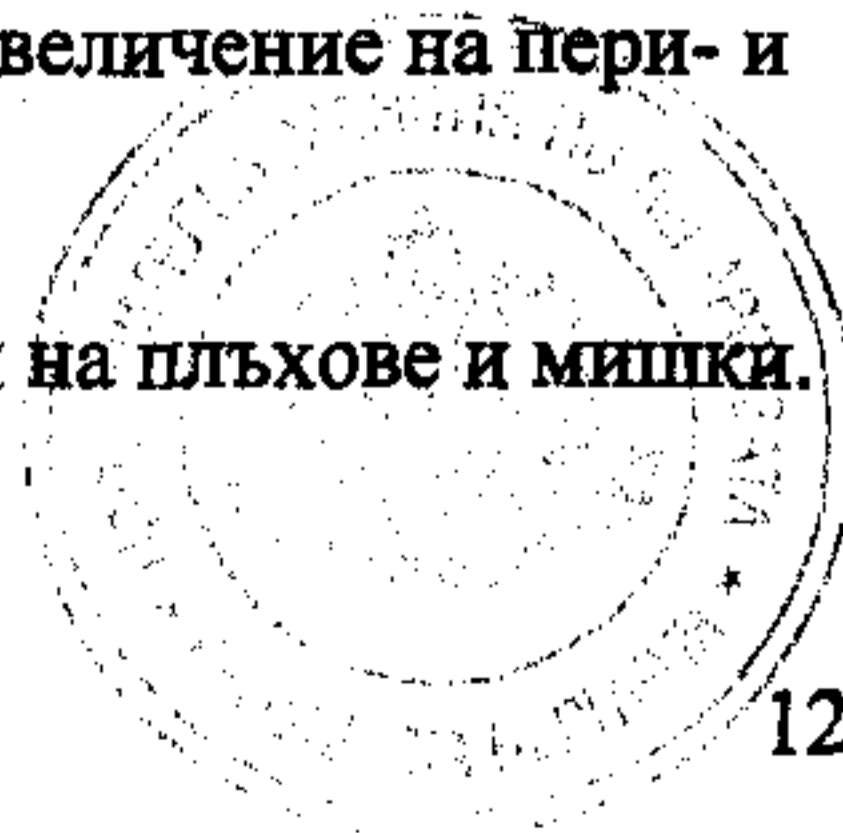
При изследвания на хроничната токсичност при плъхове и маймуни са установени увреждания на бъбреците, които са обратими.

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

Репродуктивните токсикологични изследвания при плъхове, мишки, зайци и маймуни не показват признаци на директна 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, които водят до фетална смърт и вродени малформации: бъбречни увреждания, 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**

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Натриев хидроген карбонат  
Силиций, колоиден хидратиран  
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 при температура под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

**Да се съхранява на места, недостъпни за деца.**

## **6.5 Естество и съдържание на опаковката**

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PE/PVDC фолио): 30 таблетки (1 блистер от 30 таблетки) в кутия.

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PE/PVDC фолио): 30 таблетки (2 блистера от 15 таблетки) в кутия.

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PE/PVDC фолио): 30 таблетки (3 блистера от 10 таблетки) в кутия.

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PE/PVDC фолио): 60 таблетки (2 блистера от 30 таблетки) в кутия.

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PE/PVDC фолио): 60 таблетки (4 блистера от 15 таблетки) в кутия.

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PE/PVDC фолио): 60 таблетки (6 блистера от 10 таблетки) в кутия.

## **6.6 Указания за употреба и работа с продукта**

Не са необходими специални указания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA Polska Sp.z.o.o, ul. Równoległa 5, 02-235 Warsaw, Полша

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



**10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**  
21 Април 2006

