

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Prenessa 2 mg tablets / Пренеса 2 mg таблетки
Prenessa 4 mg tablets / Пренеса 4 mg таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба №

700 / 04.07.06

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Prenessa 2 mg таблетки: Всяка таблетка съдържа 2 mg perindopril erbumine.
Prenessa 4 mg таблетки: Всяка таблетка съдържа 4 mg perindopril erbumine.

За помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Таблетки 2 mg: бели, кръгли, леко двойно изпъкнали.

Таблетки 4 mg: бели, овални, леко двойно изпъкнали, с делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**Хипертония

Лечение на хипертония

Сърдечна недостатъчност

Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчва се Prenessa да се приема веднъж дневно, сутрин преди хранене.

Дозата трябва да се определя индивидуално според профила на пациента (виж раздел 4.4) и отговора на артериалното налягане.

Хипертония

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

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

След започване на лечение с perindopril може да възникне симптоматична хипотония. Това е по-вероятно при пациенти, които се лекуват едновременно с диуретици. Поради това при



такива пациенти се препоръчва предпазливост, тъй като при тях може да има хиповолемия и/или недостиг на сол.

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

При пациенти с хипертония, които не могат да преустановят употребата с диуретик, лечението с perindopril трябва да се започне с доза от 2 mg. Трябва да се проследяват бъбречната функция и серумния калий. Последващите дози на perindopril 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 в зависимост от бъбречната функция (виж таблицата по-долу).

Симптоматична сърдечна недостатъчност

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

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

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

Таблица 1: Коригиране на дозата при бъбречно увреждане

Креатининов клирънс	Препоръчвана доза
Креатининов клирънс ≥ 60 ml/min	4 mg дневно
Креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min	2 mg дневно
Креатининов клирънс между 15 и 30 ml/min	2 mg през ден
Пациенти на хемодиализа ($Cl_{Cr} < 15$ ml/min)*	2 mg в деня на диализата

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

Коригиране на дозата при чернодробно увреждане

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

Употреба при деца

Ефективността и безопасността на употребата при деца не са установени. Поради това употребата при деца не се препоръчва.



4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Хипотония

АСЕ инхибиторите може да предизвикат понижаване на артериалното налягане. Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с хипертония без усложнения и е по-вероятно тя да възникне при болни с хиповолемия, напр. поради лечение с диуретици, ограничения на солта в диетата, диализа, диария или повръщане или с тежка ренин-зависима хипертония (виж раздели 4.5 и 4.8). При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, със или без бъбречна недостатъчност, е наблюдавана симптоматична хипотония. По-вероятно е тя да се появи при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, което се изразява в употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. Пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония трябва да се наблюдават внимателно в началото на лечението и при коригиране на дозата (виж 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. 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, perindopril може да предизвика допълнително понижаване на системното артериално налягане. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за преустановяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи намаление на дозата или преустановяване на лечението с perindopril.

Стеноза на аортната и митралната клапа / хипертрофна кардиомиопатия

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

Бъбречно увреждане

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

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

При някои пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, е наблюдавано повишение на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено обратимо след преустановяване на терапията. Това се отнася особено за пациенти с бъбречна недостатъчност. При наличие и на реноваскуларна хипертония



съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При такива пациенти лечението трябва да започва под стриктно лекарско наблюдение с ниски дози и внимателно титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да допринесе за това, употребата им през първите седмици на лечение с perindopril трябва да се преустанови и да се мониторира бъбречната функция.

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

Пациенти на хемодиализа

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

Бъбречна трансплантация

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

Серъхчувствителност/Ангиоедем

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

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

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

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

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

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

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

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

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 ACE инхибитори, които развият жълтеница или подчертано повишение на чернодробните ензими, трябва да преустановят употребата на ACE инхибитора и да се проследяват по подходящ начин (виж раздел 4.8).

Неутропения/Агранулоцитоза/Тромбоцитопения/Анемия

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

Раса

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

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

Кашлица

При употреба на ACE инхибитори се съобщава за кашлица. Характерно за кашлицата е, че тя е непродуктивна, персистираща и отзвучава след преустановяване на лечението. Кашлицата, индуцирана от ACE инхибитор, трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на кашлицата.

Операция/Анестезия

При пациенти, подложени на голяма операция или по време на анестезия с анестетици, които предизвикват хипотония, perindopril 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 ACE инхибитори, включително perindopril, е наблюдавано повишение на серумния калий. Пациентите с риск от развитие на хиперкалиемия включват болни с бъбречна недостатъчност, неконтролиран захарен диабет, или пациенти, употребяващи едновременно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, както и болни, лекувани с други лекарства, свързани с повишение на серумния калий (напр. heparin). 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 проследява внимателно гликемичния контрол по време на първия месец на лечение с ACE инхибитор (виж раздел 4.5).

Литий

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

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



Комбинирането на perindopril 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).

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици

Пациенти, които се лекуват с диуретици, и особено болни с хиповолемия и/или с недостиг на сол, може да получат прекомерно понижаване на артериалното налягане след началото на лечение с ACE инхибитор. Възможността за поява на хипотензивни ефекти може да се намали чрез преустановяване на диуретика, увеличение на обема или приема на сол преди началото на лечението с ниски и постепенно увеличаващи се дози perindopril.

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 perindopril, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици, (напр. spironolactone, triamterene, или amiloride), калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, може да доведе до значително повишение на серумния калий. Поради това комбинирането на perindopril с гореспоменатите лекарства не се препоръчва (виж раздел 4.4). Ако е показано едновременно приложение, поради хиперкалиемията те трябва да се прилагат внимателно и с често проследяване на серумния калий.

Литий

Има съобщения за обратимо повишение на серумните концентрации на лития и токсични явления при едновременно приложение на литий с ACE инхибитори. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да увеличи риска от литиева токсичност и да засили вече повишения риск от литиева токсичност поради лечението с ACE инхибитори. Употребата на perindopril 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), включително аспирин ≥ 3 g дневно

Приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали антихипертензивния ефект на ACE инхибиторите. Освен това НСПВС и ACE инхибиторите имат адитивен ефект по отношение на повишаването на серумния калий и може 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, като болни в напреднала възраст и пациенти с дехидратация.

Антихипертензивни средства и вазодилататори

Едновременната употреба на тези средства може да засили хипотензивните ефекти на perindopril. 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 ACE инхибитори и антидиабетни средства (инсулини, орални антидиабетни средства) може да засили хипогликемизиращия ефект с риск от хипогликемия. Като че ли вероятността от възникване на това явление е по-голяма през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

Ацетилсалицилова киселина, тромболитици, бета блокери, нитрати

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



Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици

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

Симпатомиметици

Симпатомиметиците може да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Perindopril не трябва да се използва през първото тримесечие на бременността. Когато се планира или потвърди бременност, трябва да се премине към алтернативно лечение възможно по-скоро. Не са правени контролирани проучвания с АСЕ инхибитори при хора, но ограниченият брой случаи с експозиция през първото тримесечие при човека не са показали малформации, отговарящи на фетотоксичност според описанието по-долу.

Приложението на perindopril през второто и третото тримесечие на бременността е противопоказано.

Доказано е, че продължителната експозиция на АСЕ инхибитор по време на второто и третото тримесечие индуцира фетотоксичност при човека (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (виж раздел 5.3).

При експозиция на perindopril след второто тримесечие на бременността се препоръчва изследване на бъбречната функция и на черепа с ултразвук.

Кърмене

Не е известно дали perindopril се екскретира в кърмата при човека. Поради това употребата на perindopril 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 замайване или чувство на умора.

4.8 Нежелани реакции

По време на лечение с perindopril са наблюдавани следните нежелани реакции, които се класифицират по честота по следния начин:

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.

Психични нарушения:

Нечести: нарушения на настроението или съня.

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие, замайване, световъртеж, парестезии,
Много редки: объркване.

Нарушения на очите:



Чести: нарушение на зрението.

Нарушения ушите и лабиринта:

Чести: шум в ушите.

Сърдечно-съдови нарушения:

Чести: хипотония и ефекти, свързани с хипотонията,
Много редки: аритмия, стенокардия, миокарден инфаркт и инсулт, вероятно дължащи се на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения:

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

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене, повръщане, коремна болка, промяна на вкуса, диспепсия, диария, запек,
Нечести: сухота в устата,
много редки: панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения:

Много редки: цитолитичен или холестагичен хепатит (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: обрив, сърбеж,
Нечести: ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса, уртикария (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба),
Много редки: erythema multiforme.

Мускулно-скелетни, съединителнотъканни и костни нарушения:

Чести: мускулни спазми.

Бъбречни и пикочни нарушения:

Нечести: бъбречна недостатъчност,
Много редки: остра бъбречна недостатъчност.

Нарушения на репродуктивната система и гърдите:

Нечести: импотентност.

Общи нарушения:

Чести: астения,
Нечести: изпотяване.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много рядко се съобщава за намаление на хемоглобина и хематокрита, тромбоцитопения, левкопения/неутропения и случаи на агранулоцитоза или панцитопения. Много рядко се съобщава за случаи на хемолитична анемия при пациенти с вродена недостатъчност на G-6PDH (виж раздел 4.4).

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 ACE инхибитори, може да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, сърцебиене, брадикардия, замаяване, тревожност и кашлица.

Препоръчителното лечение на предозирането е интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в положение като при шок. При възможност, може да се има предвид и лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозно приложение на катехоламини. Perindoprilat 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 мониторира непрекъснато.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: C09A A04

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

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

Хипертония

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

Perindopril намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижение на артериалното налягане. В следствие 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 и се поддържа в продължение на най-малко 24 часа; най-слабите ефекти са около 87-100 % 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 тахифилиаксия.



Преустановяването на лечението не води до "rebound effect".

Приложението на perindopril води до намаление на левокамерната хипертрофия.

Доказано е, че при човека perindopril показва вазодилатиращи свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и намалява съотношението среднолумен на малките артерии.

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

Сърдечна недостатъчност

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

Проучванията при пациенти със сърдечна недостатъчност са показали:

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

При сравнителни изследвания първото приложение на 2 mg perindopril 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

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

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

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

Обемът на разпределение е 0.2 l/kg за несвързания perindoprilat. Свързването с протеините е слабо (свързването на perindoprilat с ангиотензин-конвертиращия ензим е под 30 %), но зависи от концентрацията.

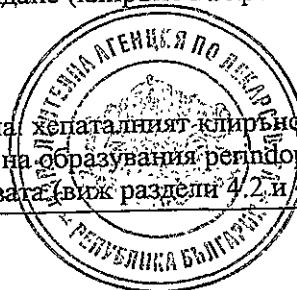
Perindoprilat се елиминира с урината и полуживотът на несвързаната фракция е приблизително 3 до 5 часа. Дисоциацията на perindoprilat, свързан с ангиотензин-конвертиращия ензим, води до "ефективен" елиминационен полуживот от 25 часа, като равновесно състояние се достига за 4 дни.

Не се наблюдава кумулиране на perindopril след многократно приложение.

Елиминирането на perindoprilat 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 (клирънс на креатинина).

Клирънсът на perindoprilat при диализа е 70 ml/min.

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



5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium hydrogen carbonate, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.
Да се съхранява при температура под 30°C.
Да се съхранява на места, където децата не могат да го стигнат и да го видят.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, PVC/PE/PVDC фолио). 30 или 60 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, Poland

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР



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

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

19 юли, 2005 г.

