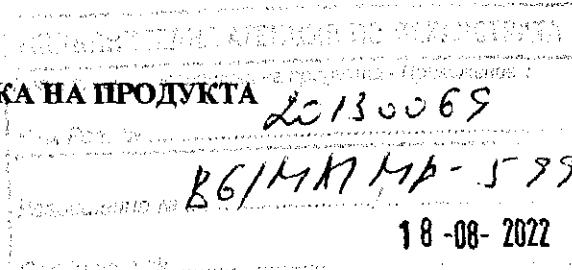


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Запринел 5 mg филмирани таблетки
Zaprinel 5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Периндоприлов тозилат

Всяка филмирана таблетка съдържа 3,408 mg периндоприл (perindopril), съответстващ на 5 mg периндоприлов тозилат (perindopril tosylate), който се превръща *in situ* в периндоприл натрий.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 71,962 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светлозелена, продълговата, двойноизпъкнала филмирана таблетка с ширина приблизително 4 mm и дължина 8 mm, с вдлъбнато релефно изображение „Г” от едната страна и гладка от другата страна и делителна черта на двете ръбчета. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на хипертония.

Сърдечна недостатъчност

Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.

Стабилна исхемична болест на сърцето

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата трябва да е индивидуална, съобразно особеностите на пациента (вж. точка 4.4) и отговора на артериалното налягане.

Хипертония

Запринел може да се използва като монотерапия или в комбинация с други класове антихипертензивна терапия (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).



Препоръчителната начална доза е 5 mg веднъж дневно сутрин.

Пациенти с изразено активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (по-специално с реновасална хипертония, дехидратация или намалено ниво на електролитите, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) може да развият внезапно рязко понижение на артериалното налягане след първоначалната доза. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 2,5 mg, а лечението трябва да започва под лекарско наблюдение.

Дозата може да се повиши до 10 mg веднъж дневно след един месец лечение.

След започване на лечение с периндоприл може да се появи симптоматична хипотония; това е по-вероятно при пациенти, които вече се лекуват с диуретици. Препоръчва се повишено внимание, тъй като тези пациенти може да са с нарушено водно-електролитно равновесие.

Ако е възможно, лечението с диуретици трябва да бъде спряно 2 до 3 дни преди започване на терапията с периндоприлов тозилат (вж. точка 4.4).

При пациенти с хипертония, при които спиране на диуретичната терапия е невъзможно, лечението с периндоприлов тозилат трябва да започне с доза от 2,5 mg. Трябва да се мониторира бъбречната функция и серумния калий. В последствие дозата на периндоприлов тозилат трябва да се адаптира съобразно отговора на артериалното налягане. Ако е необходимо, диуретичната терапия може да бъде продължена.

При пациенти в старческа възраст лечението трябва да започне с доза от 2,5 mg, която прогресивно да се повишава до 5 mg след един месец и до 10 mg, ако е необходимо, в зависимост от бъбречната функция (вж. таблицата по-долу).

Симптоматична сърдечна недостатъчност

Препоръчително е периндоприл в комбинация с диуретици, които не съхраняват калий и/или дигоксин и/или бета-блокери да се въведе под стриктно лекарско наблюдение, с препоръчителна начална доза от 2,5 mg, приета сутрин. Тази доза, ако се понася може да се повиши след 2 седмици до 5 mg веднъж дневно. Адаптирането на дозата трябва да е в зависимост от клиничния отговор на всеки отделен пациент.

При тежка сърдечна недостатъчност и при други пациенти, за които се счита че са с висок риск (пациенти с увредена бъбречна функция и тенденция към електролитни нарушения, пациенти които получават съпътстващо лечение с диуретици и/или лечение с вазодилататори), лечението трябва да се започва само под внимателно наблюдение (вж. точка 4.4).

При пациенти с висок риск от развитие на симптоматична хипотония, т.е. пациенти с ниско ниво на солите, с или без хипонатриемия, пациенти с хиповолемия или такива, които получават мощна диуретична терапия трябва да се коригират тези състояния преди започване на терапия с периндоприлов тозилат. Преди и по време на лечение с периндоприлов тозилат, трябва да се провежда стриктно мониториране на артериалното налягане, бъбречната функция и серумния калий (вж. точка 4.4).

Стабилна исхемична болест на сърцето

Лечението с периндоприлов тозилат трябва да започне с доза от 5 mg веднъж дневно в продължение на две седмици, след което да се повиши до 10 mg веднъж дневно в зависимост от бъбречната функция и при условие, че дозата от 5 mg е била понесена добре от пациента.

Пациенти в старческа възраст трябва да получават доза от 2,5 mg веднъж дневно в продължение на една седмица, следващата седмица 5 mg веднъж дневно, преди дозата да се повиши до 10 mg в зависимост от бъбречната функция (вж. таблица 1 "Адаптиране на дозата при бъбречно увреждане"). Дозата трябва да се повишава само, ако по-ниската доза е била понесена добре.



Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Дозата при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се определи в зависимост от креатининовия клирънс, както е показано в таблица 1 по-долу.

Таблица 1: Адаптиране на дозата при бъбречно увреждане

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 на диализата

* Диализният клирънс на периндоприлат е 70 ml/min.

За пациенти на хемодиализа дозата трябва да се приема след диализата.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане не се изисква адаптиране на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на периндоприл при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръки относно дозата не могат да се направят. По тази причина употребата при деца и юноши не се препоръчва.

Начин на приложение

Перорално приложение

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, някое от помощните вещества, изброени в точка б.1 или други АСЕ-инхибитори.
- Анамнеза за ангиоедем (едем на Quincke), свързан с предшестваща терапия с АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.4).
- Наследствен/идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на периндоприлов тозилат и алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Периндоприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).
- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4,5).
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Стабилна исхемична болест на сърцето

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

Хипотония

АСЕ инхибиторите може да доведат до понижаване на артериалното налягане. Симптоматична хипертония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония и е по-вероятно да настъпи при пациенти с хиповолемия, т.е. на диуретична терапия, ограничения на сол в диетата, диализа, диария или повръщане, или които имат тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, със или без придружаваща бъбречна недостатъчност се наблюдава клинично изявена хипотония. Това е по-вероятно да се появи при пациенти с по-тежки степени на сърдечна недостатъчност, което се определя от употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционална бъбречна недостатъчност. При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония, началото на терапията и адаптирането на дозите трябва да бъде внимателно мониторирано (вж. точки 4.2 и 4.8). Подобни съображения са валидни и при пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които внезапно понижаване на артериалното налягане би могло да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

При развитие на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение на гръб и, ако е необходимо да му се приложи интравенозна инфузия на 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. Преходна хипотонична реакция не е противопоказание за продължаване на лечението, като последващите дози може да се приложат обикновено без проблеми веднага след като артериалното налягане се повиши след увеличаване на обема.

При някои пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, които са с нормално или ниско кръвно налягане, периндоприл може да доведе до допълнително понижаване на системното артериално налягане. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за спиране на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да е необходимо понижаване на дозата на периндоприлов тозилат или спиране на приложението му.

Стеноза на аортна или митрална клапа/хипертрофична кардиомиопатия

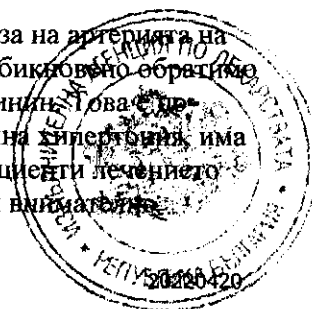
Както и при другите АСЕ-инхибитори, периндоприл тозилат трябва да се използва предпазливо при пациенти с митрална клапна стеноза и обструкция на изхода на лява камера като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Бъбречно увреждане

При бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min) началната доза на периндоприл трябва да бъде определена в зависимост от креатининовия клирънс на пациента (вж. точка 4.2), а впоследствие като функция на отговора на пациента на лечението. Рутинно мониториране на калий и креатинин е част от нормалната медицинска практика за тези пациенти (вж. точка 4.8).

При пациенти с клинично проявена сърдечна недостатъчност, хипотонията след започване на терапия с АСЕ-инхибитори може да доведе до допълнително увреждане на бъбречната функция. В тази ситуация е докладвано за остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек, които са на лечение с АСЕ-инхибитори е наблюдавано обикновено обратимо след спиране на терапията повишение на уреята в кръвта и серумния креатинин. Това е по-вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако е налице реновазална хипертония, има повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне под непосредствено лекарско наблюдение с ниски дози и внимателно



титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да допринесе за горното, употребата им трябва да бъде спряна, а бъбречната функция да се мониторира през първите седмици от терапията с периндоприлов тозилат.

Някои пациенти с хипертония и без изявено предварително бъбречно съдово заболяване са развили повишение на уреята в кръвта и серумния креатинин, които обикновено са леки и преходни, особено ако периндоприл се прилага заедно с диуретик. Това е по-вероятно да настъпи при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаление на дозата и/или спиране на диуретика и/или периндоприлов тозилат.

Пациенти на хемодиализа

При пациенти на хемодиализа с високопропускливи мембрани и лекувани едновременно с ACE-инхибитор са докладвани анафилактични реакции. При такива пациенти трябва да се обсъди употреба на различен вид диализна мембрана или различен клас антихипертензивно лекарство.

Бъбречна трансплантация

Няма опит от приложението на периндоприл при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Реноваскуларна хипертония

При пациенти с двустранна стеноза на на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с ACE инхибитори, съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да бъде допринасящ фактор. При пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия загуба на бъбречна функция може да настъпи дори при минимални изменения в серумния креатинин.

Свърхчувствителност/ангиоедем

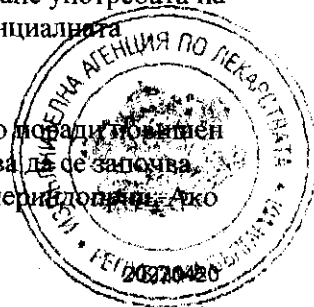
Рядко при пациенти на лечение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, включително периндоприл са съобщавани ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса. (вж. точка 4.8). Това може да се прояви във всеки един момент от лечението. В такива случаи употребата на периндоприл трябва да бъде спряна незабавно и да се предприеме адекватно мониториране, така че да се гарантира пълно изчезване на симптомите преди изписването на пациента. В случай, че отоците са ограничени само по лицето и устните, състоянието обикновено се овладява без лечение, въпреки че антихистамините се използват успешно за облекчаване на симптомите.

Ангиоедем с ларингеален оток може да бъде фатален. При ангажиране на езика, глотиса или ларинкса с възможна обструкция на дихателните пътища, незабавно трябва да се започне спешна терапия. Тя може да включва подкожно приложение на адреналин и/или мерки за осигуряване на проходимост на дихателните пътища. Пациентите трябва да са под непосредствено лекарско наблюдение до пълно и трайно изчезване на симптомите.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем несвързан с терапия с ACE-инхибитори, може да са с повишен риск от ангиоедем когато получават ACE-инхибитор (вж. точка 4.3).

Рядко при пациенти на лечение с ACE-инхибитори е съобщавано за интестинален ангиоедем. Тези пациенти се представят с коремна болка (със или без гадене и повръщане); в някои случаи не е имало предшестваш фациален ангиоедем, а нивата на C1-естеразата са били нормални. Ангиоедем е бил диагностициран с процедури, включващи абдоминална КТ или ултразвукова диагностика, или по време на операция, а симптомите са изчезвали след спиране употребата на ACE-инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включва в диференциалната диагноза на пациенти с ACE-инхибитори и коремна болка.

Комбинирането на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.3). Приемът на сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след прием на последната доза от лечението с периндоприл. Ако



лечението със сакубитрил/валсартан е прекратено, лечението с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

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

Анафилактоидни реакции по време на LDL афереза

Рядко пациенти, които са на лечение с ACE-инхибитори по време на LDL афереза с декстран сулфат са получавали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез временно спиране на терапията с ACE-инхибитор преди всяка аферезна процедура.

Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация

Пациенти, които са на лечение с ACE-инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение (с *hymenoptera venom*) са получавали анафилактоидни реакции. При същите пациенти тези реакции са били избегнати с временно спиране употребата на ACE-инхибитора, но са се появявали отново при непреднамерена повторна употреба.

Чернодробна недостатъчност

Рядко употребата на ACE-инхибитори се свързва със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти на лечение с ACE-инхибитори, които развият жълтеница или подчертано повишение в нивата на чернодробните ензими, трябва да спрат употребата на ACE-инхибитора и да получат адекватно медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

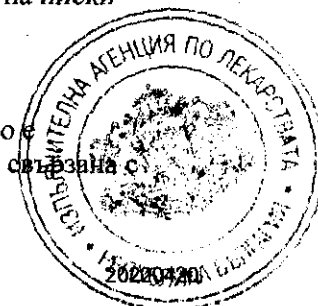
При пациенти на лечение с ACE инхибитори са получени съобщения за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложнения, неутропенията се проявява рядко. Периндоприл трябва да се използва изключително предпазливо при пациенти с колагенози, на имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или в комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предшестващо увреждане на бъбречната функция. Някои от тези пациенти са развили тежки инфекции, които в малък брой случаи не са отговорили на интензивна антибиотична терапия. Ако при такива пациенти се използва периндоприл се препоръчва периодично мониториране на левкоцитния брой, като пациентите трябва да бъдат информирани, че трябва да съобщават за всеки признак на инфекция (напр. възпалено гърло, повишена температура).

Раса

Пациентите от афро-американски произход, които са на лечение с ACE-инхибитори са с по-висока честота на ангиоедем в сравнение с другите раси. Както и при останалите ACE-инхибитори, периндоприл очевидно е по-слабо ефективен по отношение понижаване на артериалното налягане при пациенти от черната раса в сравнение с пациенти с друга расова принадлежност, вероятно поради по-високата честота на ниски ренинови нива в тази популация.

Кашлица

При употреба на ACE-инхибитори се съобщава за суха кашлица. Тя обикновено е непродуктивна, персистираща и изчезва при спиране на лечението. Кашлицата свързана с



употребата на АСЕ-инхибитори трябва да се има предвид като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургия/анестезия

При пациенти, на които предстои голяма операция или анестезия с лекарства, които имат хипотонично действие, периндоприл може да блокира образуването на ангиотензин II вторично, като компенсация на освобождаването на ренин. Поради това се препоръчва лечението да бъде спряно, ако е възможно един ден преди операцията. При поява на хипотония, за която се предполага, че се дължи на този механизъм, тя може да бъде коригирана с обемно заместване.

Хиперкалиемия

Повишаване на серумния калий се наблюдава при някои пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори, включително периндоприл. АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Обикновено ефектът не е значим при пациенти с нормална бъбречна функция. Рисковите фактори за развитието на хиперкалиемия включват пациенти с бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, напреднала възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни събития, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или пациенти, приемащи други лекарствени продукти, свързани с повишавания на серумния калий (напр. хепарин, котримоксазол - известен още като триметоприм/сулфаметоксазол) и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин рецепторни блокери. Употребата на калиеви добавки, калий съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция може да доведе до значимо повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да предизвика сериозни, понякога фатални аритмии. Калий съхраняващите диуретици и ангиотензин рецепторните блокери трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, а серумният калий и бъбречната функция трябва да се наблюдават. Ако едновременната употреба на гореспоменатите средства се счита за подходяща, те трябва да се използват с повишено внимание и при често контролиране на серумния калий (вж. точка 4.5).

Пациенти с диабет

При пациенти с диабет и предшестващо лечение с перорални антидиабетни средства или инсулин, а именно през първия месец от лечението с АСЕ-инхибитори, трябва да се провежда строг контрол на нивото на кръвната захар (вж. точка 4.5).

Литий

Комбинацията от литий и периндоприл като цяло не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Калий съхраняващи лекарствени продукти, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на трапезната сол

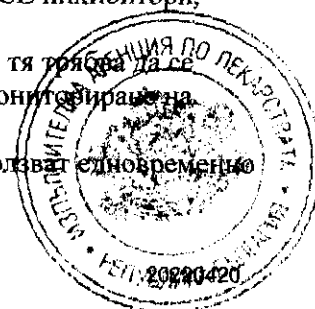
По принцип не се препоръчва комбиниране на периндоприл и калий съхраняващи лекарства, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на трапезната сол (вж. точка 4.5).

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

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

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, тя трябва да се провежда само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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



Първичен алдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивни средства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това използването на този продукт не се препоръчва.

Бременност

Лечението с АСЕ-инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако терапията с АСЕ-инхибитори не се счита за съществена, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде незабавно прекратено и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Помощни вещества

Лактоза

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

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

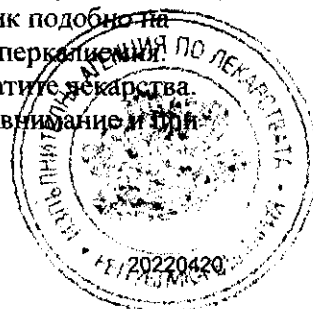
Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от поява на ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4).

Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза от терапията с периндоприл. Лечение с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след приема на последната доза от сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

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

Лекарствени продукти предизвикващи хиперкалиемия

Въпреки че серумният калий обикновено остава в нормални граници, хиперкалиемия може да се появи при някои пациенти, лекувани с периндоприл. Някои лекарства или терапевтични класове могат да увеличат появата на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, НСПВС, хепарини, имunosупресори, като циклоспорин или такролимус, триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Комбинацията с тези лекарствени продукти повишава риска от хиперкалиемия. Поради това не се препоръчва комбинирането на периндоприл с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и да се проследяват често проследяване на серумния калий.



Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)

Алискирен

При пациентите с диабет или бъбречно увреждане, нараства рискът от хиперкалиемия, от влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболяемост и смъртност.

Екстракорпорални лечения

Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високо пропускливи мембрани, (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат не трябва да се провеждат, поради повишен риск от тежки анафилактични реакции (вж. точка 4.3). При необходимост от подобно лечение трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани или на антихипертензивно средство от друг клас.

Съпътстващата употреба не се препоръчва (вж. точка 4.4)

Алискирен

При пациенти, които нямат диабет или бъбречно увреждане, нараства рискът от хиперкалиемия, от влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболяемост и смъртност.

Съпътстваща терапия с АСЕ инхибитор и блокер на ангиотензиновите рецептори

В литературата се съобщава, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност или с диабет с терминален стадий на органично увреждане, едновременната терапия с АСЕ инхибитор и ангиотензин рецепторни блокери е свързана с по-висока честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на едно средство, действащо на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Двойната блокада (например чрез комбиниране на АСЕ-инхибитор с ангиотензин II рецепторен антагонист) трябва да бъде ограничена до отделни случаи с внимателно проследяване на бъбречната функция, нивата на калий и кръвното налягане.

Естрамустин

Риск от повишени нежелани реакции като ангионевротичен оток (ангиоедем).

Калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид и др.), калиеви соли:

Хиперкалиемия (потенциално фатална), особено съчетани с бъбречно увреждане (адитивни хиперкалиемични ефекти). Комбинацията от периндоприл с гореспоменатите лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако едновременната употреба все пак е показана, те трябва да се използват с повишено внимание и с често проследяване на серумния калий. За употребата на спиронолактон при сърдечна недостатъчност вижте по-долу.

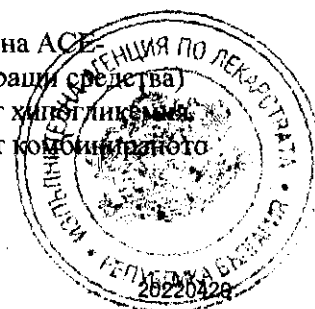
Литий

При едновременното приложение на литий с АСЕ-инхибитори е съобщавано за обратимо повишение на серумните концентрации на литий и токсични прояви. Употребата на периндоприл с литий не се препоръчва, но ако комбинацията се счита за доказано необходима, трябва да се провежда внимателно мониториране на серумните нива на литий (вж. точка 4.4).

Съпътстваща употреба, която изисква специално внимание

Антидиабетни средства (инсулини, перорални хипогликемични средства)

Епидемиологични проучвания са показали, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулин, перорални хипогликемизиращи средства) може да доведе до усилване на понижавания кръвната захар ефект с риск от хипогликемия. Този феномен изглежда е по-вероятно да се прояви през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.



Баклофен

Повишен антихипертензивен ефект. Контролиране на кръвното налягане и при необходимост адаптиране на дозата на антихипертензивното средство.

Калий-несъхраняващи диуретици

Пациенти на лечение с диуретици и особено тези, които са с хиповолемиа или диселектролитемия може да получат силно понижаване на кръвното налягане след започване на терапията с АСЕ-инхибитори. Вероятността за хипотензивни ефекти може да се намали чрез спиране употребата на диуретика, повишаване на съдовия обем или прием на сол преди започване на терапията с ниска и прогресивно нарастваща доза периндоприл.

При артериална хипертония, когато предишната терапия с диуретик може да е причинила загуба на сол/обем, или диуретикът трябва да бъде спрял преди започване на АСЕ инхибитора, като в този случай може да се въведе отново калий-несъхраняващ диуретик или да се започне АСЕ инхибитор с ниска доза и постепенно увеличаване.

При застойна сърдечна недостатъчност, лекувана с диуретици, АСЕ инхибиторът трябва да се започне с много ниска доза, вероятно след понижаване на дозата на свързания с него калий-несъхраняващ диуретик.

Във всички случаи бъбречната функция (нивото на креатинин) трябва да се следи през първите няколко седмици от лечението с АСЕ инхибитор.

Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон)

С еплеренон или спиронолактон в дози между 12,5 mg до 50 mg на ден и с ниски дози АСЕ инхибитори:

При лечение на сърдечна недостатъчност от клас II-IV (NYHA) с фракция на изтласкване <40% и предходно лечение с АСЕ инхибитори и бримкови диуретици, съществува риск от хиперкалиемия, потенциално фатална, особено в случай на неспазване на препоръките за тази комбинация. Преди започване на комбинацията проверете за отсъствие на хиперкалиемия и бъбречно увреждане.

Препоръчва се внимателно проследяване на калиемията и креатининемията през първия месец от лечението веднъж седмично в началото и всеки месец след това.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) включително ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g дневно

Когато АСЕ-инхибитори се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, COX2-инхибитори и неселективни НСПВС) може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект. Съпътстващата употреба на АСЕ-инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишение на серумния калий, особено при пациенти с предварително увредена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се използва предпазливо, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се обсъди мониториране на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия, както и периодично след това.

Съпътстващата употреба изисква повишено внимание

Антихипертензивни средства и вазодилататори

Съпътстващата употреба на тези лекарства може да усилва хипотензивните ефекти на периндоприл. Съпътстващата употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи артериалното налягане.

Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици

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

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците може да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ инхибиторите.



Злато

Нитритогидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) са описани рядко при пациенти на терапия с инжекционно злато (натриев ауриотиомалат) и съпътства терапия с АСЕ-инхибитори, включително периндоприл.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск от прилагане на АСЕ-инхибитори през първия триместър от бременността не са убедителни; въпреки това леко повишение на риска не може да бъде изключено. При пациентки, при които продължаване на започналото лечение с АСЕ инхибитори се счита за наложително, е необходимо при планиране на бременност да се смени антихипертензивната терапия с алтернативна, с установен профил на безопасност по време на бременност. Ако се установи бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да се прекрати незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение.

Излагането на плода на действието на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър е свързано с възникване на фетотоксичност (влошаване на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавено вкостяване на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Ако се установи експозиция на АСЕ-инхибитори от началото на втория триместър на бременността е препоръчително провеждане на ултразвуково изследване за проследяване на бъбречната функция и черепа на плода. Новородените, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори трябва да бъдат стриктно проследявани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като няма информация относно употребата на периндоприл по време на кърмене, периндоприл не се препоръчва за употреба през този период, като се предпочита използване на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Фертилитет

Няма ефект върху репродуктивната способност или фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

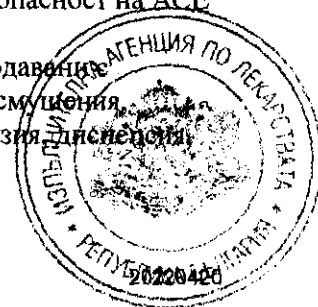
Като резултат способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на периндоприл е в съответствие с профила на безопасност на АСЕ инхибиторите:

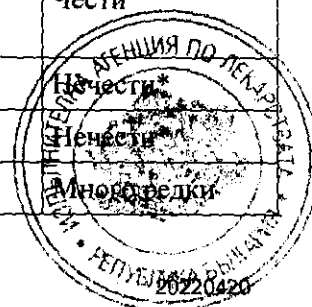
Най-честите нежелани събития, докладвани в клинични изпитвания и наблюдения на периндоприл, са: замаяност, главоболие, парестезия, световъртеж, зрителни смущения, тинитус, хипотония, кашлица, диспнея, коремна болка, запек, диария, дисгеузия, гадене, повръщане, сърбеж, обрив, мускулни крампи и астения.



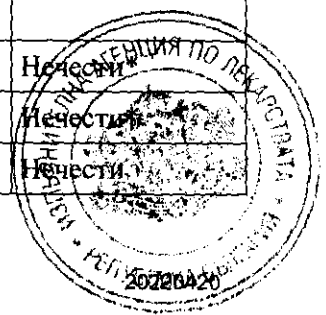
По време на клинични изпитвания и/или постмаркетингова употреба, с периндоприл са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции, които се класифицират по следната честота:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

Системо-органична класификация по MedDRA	Нежелани реакции	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	Нечести*
	Агранулоцитоза или панцитопения	Много редки
	Понижен хемоглобин и понижен хематокрит	Много редки
	Левкопения/неутропения	Много редки
	Хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата (G-6PDH) (вж. точка 4.4)	Много редки
	Тромбоцитопения	Много редки
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	Нечести*
	Хиперкалиемия, обратима при спиране на приложението (вж. точка 4.4)	Нечести*
	Хипонатриемия	Нечести*
Психични нарушения	Депресия	Нечести*
	Нарушения на настроението	Нечести
	Нарушения на съня	Нечести
Нарушения на нервната система	Замайване	Чести
	Главоболие	Чести
	Парестезия	Чести
	Вертиго	Чести
	Сънливост	Нечести*
	Синкоп	Нечести*
	Обърканост	Много редки
Нарушения на очите	Нарушение на зрението	Чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	Чести
Сърдечни нарушения	Сърцебиене	Нечести*
	Тахикардия	Нечести*
	Стенокардия (вж. точка 4.4)	Много редки



Системо-органна класификация по MedDRA	Нежелани реакции	Честота
	Аритмия	Много редки
	Миокарден инфаркт, вероятно вторичен в резултат от прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки
Съдови нарушения	Хипотония (и ефекти, свързани с хипотонията)	Чести
	Васкулит	Нечести*
	Зачервяване	Редки*
	Инсулт, вероятно вторичен вследствие на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки
	Феномен на Reynaud	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Чести
	Диспнея	Чести
	Бронхоспазъм	Нечести
	Еозинофилна пневмония	Много редки
	Ринит	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Чести
	Констипация	Чести
	Диария	Чести
	Дисгеузия	Чести
	Диспепсия	Чести
	Гадене	Чести
	Повръщане	Чести
	Сухота в устата	Нечести
	Панкреатит	Много редки
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит – цитолитичен или холестатичен (вж. точка 4.4)	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус	Чести
	Обрив	Чести
	Уртикария (вж. точка 4.4)	Нечести
	Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4)	Нечести
	Реакции на фоточувствителност	Нечести
	Пемфигоид	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести



Системо-органична класификация по MedDRA	Нежелани реакции	Честота
	Влошаване на псориазис	Редки*
	Еритема мултиформе	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни крампи	Чести
	Артралгия	Нечести*
	Миалгия	Нечести*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	Нечести
	Остра бъбречна недостатъчност	Редки
	Анурия/олигурия	Редки*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести
	Гръдна болка	Нечести*
	Обща отпадналост	Нечести*
	Периферен оток	Нечести*
	Пирексия	Нечести*
Изследвания	Повишена урея в кръвта	Нечести*
	Повишен креатинин в кръвта	Нечести*
	Повишен билирубин в кръвта	Редки
	Повишени чернодробни ензими	Редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	Нечести*

* Честотата е изчислена по данни от клиничните проучвания за нежелани събития, отчетени от спонтанните съобщения

Клинични проучвания

В периода на рандомизация на проучването EUROPA са събрани само сериозни нежелани лекарствени реакции. Няколко пациента са получили сериозни нежелани реакции: 16 (0,3%) от 6122 пациенти на лечение с периндоприл и 12 (0,2%) от 6107 пациентите на лечение с плацебо. Сред пациентите, които са били лечение с периндоприл, при 6 е била наблюдавана хипотония, при 3 ангиоедем, а при 1 пациент сърдечен арест. Повечето пациенти са спрели лечението поради кашлица, хипотония или непоносимост към периндоприл, отколкото към плацебо, 6,0% (n = 366) спрямо 2,1% (n=129) съответно.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Данните от предозиране при хора са ограничени. Симптомите свързани с предозиране на АСЕ инхибитори може да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, тревожност и кашлица.

Препоръчителното лечение на предозиране е интравенозно вливане на 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. При поява на хипотония пациентите трябва да се поставят в шоково положение. Ако е налично, може да се обсъди лечение с вливане на ангиотензин II и/или интравенозно приложение на катехоламини. Периндоприл може да се отстрани от общото кръвообращение чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). При резистентна на лечение брадикардия може да е показано използването на пейсмейкър. Трябва да се мониторираат жизнените показатели, серумните електролити и концентрацията на креатинина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитори, АТС код: C09AA04

Механизъм на действие

Периндоприл е инхибитор на ензима, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-конвертиращия ензим, АСЕ). Конвертиращият ензим или киназа е екзопептидаза, която позволява превръщането на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II, както и причинява разпадане на вазодилатора брадикинин в неактивен хептапептид. Инхибирането на АСЕ води до намаляване на ангиотензин II в плазмата, което от своя страна е причина за повишаване на плазмената ренинова активност (чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка в освобождаването на ренин) и намалена секреция на алдостерон. Тъй като АСЕ инактивира брадикинин, инхибирането на АСЕ резултира и в повишена активност на циркулиращата и локална каликреин-кининови системи (а по този начин активиране на системата на простагландини). Възможно е този механизъм да допринесе за понижаващото кръвното налягане действие на АСЕ инхибиторите и е частично отговорен за определени техни нежелани реакции (напр. кашлица).

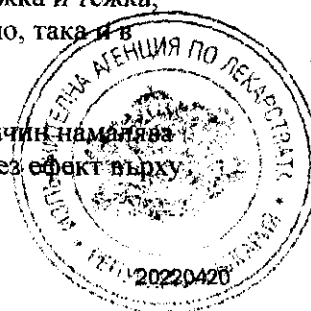
Периндоприл действа чрез неговия активен метаболит периндоприлат. Останалите метаболити не показват инхибираща АСЕ активност *in vitro*.

Клинична ефикасност и безопасност

Хипертония

Периндоприл е активен във всички степени на хипертония: лека, умерено тежка и тежка; наблюдава се понижение на систолното и диастолно налягане както в легнало, така и в изправено положение.

Периндоприл понижава периферното съдово съпротивление, като по този начин намалява артериалното налягане. Като следствие се повишава периферния кръвоток без ефект върху сърдечната честота.



Като правило се повишава бъбречния кръвоток, а гломерулната филтрация (GFR) остава непроменена.

Антихипертензивната активност е максимална между 4 и 6 часа след еднократна доза и се поддържа в продължение най-малко на 24 часа: най-слабият ефект е около 87-100% от пиковите ефекти.

Понижаване на артериалното налягане настъпва бързо. При пациенти, които отговарят на лечението, нормализиране се постига в рамките на един месец и персистира без прояви на тахифилаксия.

Спиране на лечението не води до *rebound* феномен.

Периндоприл намалява левокамерната хипертрофия.

При хора е потвърдено, че периндоприл проявява вазодилатиращи свойства. Той подобрява еластичитета на големите артерии и намалява съотношението лумен:медия на малките артерии.

Допълнителна терапия с тиазидни диуретици води до синергия от адитивен тип. Комбинация на АСЕ-инхибитор и тиазиди понижава риска от хипокалиемия, дължаща се на лечение с диуретик.

Сърдечна недостатъчност

Периндоприл намалява работата на сърцето, като намалява пре- и следнатоварването.

Проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност са показали:

- понижение на налягането на пълнене на лява и дясна камера,
- понижение на тоталното периферно съдово съпротивление,
- повишение на ударния обем и подобрен сърдечен индекс

В сравнителни проучвания първото приложение на 2,5 mg периндоприл аргинин на пациенти с лека до умерено тежка сърдечна недостатъчност, не е свързано със значимо понижение на артериалното налягане в сравнение с плацебо.

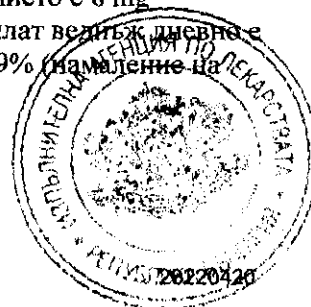
Пациенти със стабилна исхемична болест на сърцето

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

Дванадесет хиляди двеста и осемнайсет (12 218) пациенти на възраст над 18 години са рандомизирани да получават 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентен на 10 mg периндоприлов тозилат) (n=6110) или плацебо (n=6108).

Популацията включена в проучването е имала доказателства за коронарна болест на сърцето без клинични прояви на сърдечна недостатъчност. Средно 90% от пациентите са имали предшестваш инфаркт на миокарда и/или коронарна реваскуларизация. Повечето от пациентите са получавали проучваното лекарство допълнително към конвенционалната терапия, включваща тромبوцитен инхибитор, липидо-понижаващо лекарство и бета-блокери.

Основният критерий за ефикасност е бил комбинация от сърдечносъдова смъртност, нефатален инфаркт на миокарда и/или сърдечен арест с успешна реанимация. Лечението с 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентни на 10 mg периндоприлов тозилат) веднъж дневно е довело до значимо абсолютно понижение на първичната крайна точка с 1,9% (намаление на относителния риск с 20%, 95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001).



При пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда и/или реваascularизация е наблюдавано абсолютно понижение от 2,2%, съответстващо на RRR от 22,4% (95% CI [12,0; 31,6]-p<0,001) на първичната крайна точка в сравнение с плацебо.

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS) - данни от клинични изпитвания

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

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

В открито, несравнително клинично проучване при 62 деца с хипертония на възраст от 2 до 15 години със скорост на гломерулна филтрация > 30 ml/min/1,73 m², пациентите са приемали периндоприл със средна доза 0,07 mg/kg. Дозата е индивидуализирана до максимална доза от 0,135 mg/kg/ден в зависимост от състоянието на пациента и повлияването на кръвното налягане.

59 пациента са завършили тримесечния период, а 36 пациенти са завършили периода на удължаване на проучването, т.е. с последващ период от най-малко 24 месеца (средна продължителност на проучването: 44 месеца).

При пациенти, лекувани преди това с други антихипертензивни терапии систолното и диастолното кръвно налягане са останали стабилни от включването до последната оценка, а при нелекувани преди това пациенти са се понижали.

Повече от 75% от децата са имали систолично и диастолично кръвно налягане под 95-ия перцентил при последната им оценка.

Безопасността съответства на установения профил на безопасност на периндоприл.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, абсорбцията на периндоприл е бърза и пикови плазмени концентрации се достигат в рамките на един час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

Периндоприл е лекарство прекурсор. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достига кръвообращението като активен метаболит периндоприлат; периндоприл се разпада до други пет метаболита, които са неактивни. Пиковата плазмена концентрация на периндоприлат се достига в рамките на 3 до 4 часа.

Приема на храна намалява превръщането до периндоприлат, следователно бионаличността, периндоприл аргинин трябва да се прилага перорално като еднократна доза сутрин преди хранене.

Доказана е линейна взаимовръзка между дозата на периндоприл и неговата плазмена експозиция.

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързането с плазмените протеини на периндоприлат е 20%, предимно с ангиотензин конвертиращия ензим, но е зависимо от концентрацията.

Елиминиране

Периндоприлат се елиминира с урината, а терминалният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, като стационарно състояние се постига в рамките на 4 дни.

Специални популации

Елиминирането на периндоприлат намалява при пациенти в старческа възраст, а също и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност. Адаптирането на дозата при бъбречна недостатъчност е желателно да става в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс).

Диализният клирънс на периндоприлат е 70 ml/min.

Кинетиката на периндоприл се променя при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на изходната молекула намалява наполовина. Все пак, количеството на образувания периндоприлат не намалява, поради което не се налага адаптиране на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

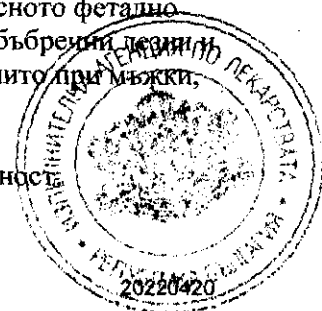
5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за хронична токсичност при перорално приложение (плъхове и маймуни), прицелният орган са бъбреците с обратимо увреждане.

В проучвания *in vitro* и *in vivo* не е наблюдавана мутагенност.

Проучванията за репродуктивна токсичност (при плъхове, мишки, зайци и маймуни) не са показали белези за ембриотоксичност или тератогенност. Все пак, инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим като клас имат нежелани ефекти върху късното фетално развитие, водещи до смърт на фетуса и вродени ефекти при гризачи и зайци: бъбречни дисфункции, повишение на пери-и постнаталната смъртност. Фертилитетът не е нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове.

В дългосрочни проучвания при плъхове и мишки не е установена карциногенност.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Натриев хидрогенкарбонат
Прежелатинизирано нишесте (царевично)
Повидон К30
Магнезиев стеарат (E572)

Филмово покритие

Частично хидролизиран поли(винилов алкохол) (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Индигокармин (E132)
Брилятно синьо FCF (E133)
Жълт, железен оксид (E172)
Хинолиново жълто (E104)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

28 месеца
След отваряне да се използва в рамките на 100 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели, непрозрачни РР опаковки с бели непрозрачни РЕ капачки със сушител, снабдени със защитен от фалшификация полиетиленов пръстен, ограничаващ достъпа на въздух, съдържащи 10, 30, 60, 90, 90 (3x30), 100 или 120 (2x60) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчни материали трябва да бъдат унищожени в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20130069

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

Дата на първо разрешаване: 12.02.2013 г.

Дата на последно подновяване: 01.11.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

