

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА  
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1  
Към Рег. № 20100182  
Разрешение № B6/M A7, M B-56832  
03.12.2021  
Дублирано №

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пренеса 8 mg таблетки

Prenessa 8 mg tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 8 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*), еквивалентен на 6,676 mg периндоприл (*perindopril*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 120,8 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките са бели до почти бели, кръгли (с диаметър 12 mm), леко двойноизпъкнали, от едната страна с делителна черта, със скосени ръбове. Разделителната линия е само за улесняване на счупването за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Хипертония

Лечение на хипертония

#### Стабилна форма на коронарна болест на сърцето:

Намаление на риска от сърдечносъдови инциденти при пациенти с преживян инфаркт на миокарда и/или реваскуларизация.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Дозата трябва да бъде индивидуализирана според профила на пациента (вж. точка 4.4) и отговора на кръвното налягане.

#### Хипертония

Периндоприл може да се прилага самостоятелно или в комбинация с други класове антихипертензивни средства (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Препоръчителната начална доза е 4 mg веднъж дневно сутрин.

При пациенти със значително активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (особено с реноваскуларна хипертония, недостатъчен прием на сол и/или с хиповолемия, сърдечна декомпенсация или с тежка хипертония) може да се получи прекомерно понижаване на



артериалното налягане след първоначалната 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 периндоприл може да възникне симптоматична хипотония. Това е по-вероятно да се получи при пациенти, които се лекуват едновременно с диуретици. Поради това при такива пациенти се препоръчва предпазливост, тъй като те могат да имат нарушения на водно-солевия баланс и да се развие хиповолемия.

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

При пациенти с хипертония, които не могат да преустановят употребата с диуретика, лечението с периндоприл трябва да се започне с доза от 2 mg. 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 старческа 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 (вж. таблицата по-долу).

#### Стабилна форма на коронарна болест на сърцето

Периндоприл трябва да бъде приеман в доза от 4 mg веднъж дневно в продължение на две седмици, след което да се повиши до 8 mg веднъж дневно, в зависимост от бъбречната функция и при условие, че 4 mg доза се понася добре.

Пациенти в старческа възраст трябва да получават 2 mg веднъж дневно в продължение на една седмица, след това 4 mg веднъж дневно през следващата седмица, преди да се увеличи дозата до 8 mg веднъж дневно в зависимост от бъбречната функция (вж. таблица 1 "Корекция на дозата при бъбречно увреждане"). Дозата трябва да бъде увеличена само, ако предходната по-ниска доза се понася добре.

#### Пациенти с 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 (ml/min)	Препоръчвана доза
$Cl_{Cr} \geq 60$	4 mg/дневно
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2 mg/дневно
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2 mg през ден
Пациенти на хемодиализа *, $Cl_{Cr} < 15$	2 mg в деня на диализата

\* Клирунсът на периндоприлат при диализа е 70 ml/min. Пациентите на хемодиализа трябва да приемат дозата след диализата.

#### Пациенти с чернодробно увреждане

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

#### Педиатрична популация

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

Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат направени.

Ето защо, не се препоръчва употреба при деца и юноши.

#### Начин на приложение



### *Перорално приложение*

Препоръчително е периндоприл да се приема веднъж дневно, сутрин преди хранене.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към периндоприл, активното вещество, към друг ACE инхибитор или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предишно лечение с ACE инхибитор (вж. точка 4.4.);
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- Второ или трето тримесечие на бременността (вж. раздел 4.4 и 4.6);
- Едновременната употреба Пренеса с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Пренеса 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. точки 4.4 и 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 форма на коронарна болест на сърцето

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

#### Хипотония

ACE инхибиторите могат да предизвикат рязко 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 (вж. точки 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. Пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония трябва да се наблюдават внимателно в началото на лечението и при коригиране на дозата (вж. точки 4.2 и 4.8). Това се отнася и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчносъдово заболяване, при които прекомерното понижаване на артериалното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчносъдов инцидент.

При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение и, при необходимост, да се направи интравенозна инфузия с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. 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. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи намаление на дозата или преустановяване на лечението с периндоприл.



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

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

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

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

### Стеноза на аортната и митралната клапа, хипертрофна кардиомиопатия

Както и другите АСЕ инхибитори, периндоприл 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  $< 60 \text{ ml/min}$ ) началната доза на периндоприл трябва да се коригира според креатининовия клирънс на пациента (вж. точка 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 (вж. точка 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 периндоприл трябва да се преустанови и да се мониторира бъбречната функция.

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

### Пациенти на хемодиализа

Има съобщения за анафилактични реакции при пациенти на диализа с високо пропускливи мембрани и 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 периндоприл при пациенти с прясна 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 (вж. точка 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 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.

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 (вж. точка 4.3). Чревен ангиоедем рядко е бил наблюдаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Тези пациенти са имали болки в корема (с или без гадене или повръщане), а в някои случаи не е имало предхождащ ангиоедем на лицето и C-1 естеразните нива са били нормални. Ангиоедема е диагностициран от различни процедури, включително СТ сканиране на корема, ултразвуково изследване или операция като симптомите са отзвучали след спиране на АСЕ инхибитора. Чревния ангиоедем трябва да бъде включен в диференциалната диагноза на пациенти на лечение с АСЕ инхибитори при които се проявяват болки в корема.

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза периндоприл. Лечение с периндоприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

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

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

Рядко, пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, са получавали животозаплашващи 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.

#### Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация

Пациентите, получаващи АСЕ инхибитори по време на лечение за десенсибилизирание (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.

#### Чернодробно увреждане

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 (вж. точка 4.8).

#### Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

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 с колагеново съдово заболяване, пациенти, лекувани с имуносупресори, при лечение с алопуринол или прокаинамид, 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 периндоприл 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 (напр. възпаление на гърлото, треска).

#### 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 в чернокожата хипертензивна популация.

#### Кашлица

При употреба на АСЕ инхибитори се съобщава за кашлица. Характерно за кашлицата е, че тя е непродуктивна, персистираща и отзвучава след преустановяване на лечението. Кашлицата, индуцирана от АСЕ 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, 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.

#### Серумен калий

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Пациентите с риск от развитие на хиперкалиемия включват такива с бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, напреднала възраст (> 70 години), неконтролиран захарен диабет, интеркурентни събития, по-специално дехидратиране, остра сърдечна декомпенсация и метаболитна ацидоза или такива, 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. хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери). Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери, и гореспоменатите лекарствени средства трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

#### Пациенти с диабет



При диабетици, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, трябва да се проследява внимателно гликемичния контрол по време на първия месец на лечение с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.5).

#### Литий

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

#### Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм като цяло не се повлияват от лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това употребата на това лекарство не се препоръчва.

#### Лактоза

Таблетките Пренеса съдържат лактоза (както лактоза монохидрат). Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### Бременност

АСЕ инхибиторите не трябва да се предписват по време на бременност. Освен ако продължаване на лечението АСЕ инхибитор не се счита за жизненоважно, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е необходимо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6)

### **4.5 Взаимодействия 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, предизвикващи хиперкалиемия***

Някои лекарства или терапевтични класове могат да повишат честотата на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин-II рецепторите антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), хепарини, имunosупресивни средства като циклоспорин или такролимус, триметоприм, ко-тримоксазол, (триметоприм/сулфаметоксазол). Комбинацията от тези лекарства увеличава риска от хиперкалиемия.

***Едновременната употреба е противопоказана с (вж. точка 4.3):***

#### Алискирен:

При пациентите с диабет или нарушена бъбречна функция се увеличава риска от хиперкалиемия, 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 високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат, 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.

#### Сакубитрил/валсартан:

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4).

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

#### Алискирен:

При пациенти, различни от пациенти с диабет или с нарушена бъбречна функция, рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност се увеличава.

#### Едновременното лечение с ACE-инхибитори и ангиотензин-рецепторен блокер:

Съобщено е в литературата, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност или с диабет с крайно увреждане на органи, съпътстваща терапия с ACE-инхибитори и ангиотензин-рецепторен блокер е свързана с по-висока честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с използването на един ренин-ангиотензин-алдостеронов агент. Двойното блокиране (например, чрез комбиниране на ACE инхибитор на ангиотензин II с рецепторен антагонист) следва да се ограничи до индивидуално определени случаи при внимателно проследяване на бъбречната функция, нивата на калий и кръвно налягане.

#### Естрамустин:

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

#### Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол):

Пациенти, получаващи съпътстващо ко-тримексазол (триметоприм/сулфаметоксазол), може да бъдат изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

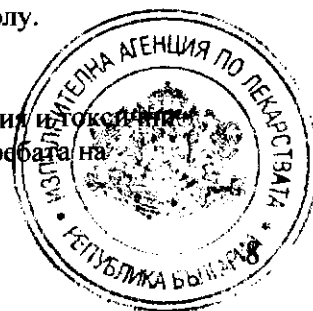
#### Калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта:

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

За използване на спиронолактон при сърдечна недостатъчност, вижте по-долу.

#### Литий

Има съобщения за обратимо повишение на серумните концентрации на литий и токсични явления при едновременно приложение на литий с ACE инхибитори. Употребата на



периндоприл с литий не се препоръчва, но ако комбинацията е необходима, серумните нива на лития трябва да се проследяват внимателно (вж. точка 4.4).

#### ***Едновременна употреба, която изисква повишено внимание***

##### **Антидиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства):**

Епидемиологичните проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулини, перорални хипогликемични средства) могат да засилят 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.

##### **Баклофен:**

Увеличен антихипертензивен ефект. Да се следи кръвното налягане и ако е необходимо да се адаптира дозата на антихипертензивната терапия.

##### **Калий-несъхраняващи диуретици:**

Пациенти, които се лекуват с диуретици, и особено болни с хиповолемия и/или с недостиг на сол, може да получат прекомерно понижение на артериалното налягане след началото на лечение с АСЕ 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 периндоприл.

*При артериална хипертония*, когато предхождащата диуретична терапия може да е причинила намаляване на солта/обема, или диуретика трябва да се прекрати преди започване на АСЕ инхибитора, в който случай калий несъхраняващи диуретици могат да бъдат след това отново включени в лечението, или АСЕ инхибиторът трябва да се започне с ниска доза и постепенно да се увеличава.

*При застойна сърдечна недостатъчност, лекувана с диуретици*, АСЕ инхибиторът трябва да бъде започнат с много ниска доза, евентуално след намаляване на дозата на калий несъхраняващи диуретици.

Във всички случаи, бъбречната функция (креатинина) трябва да бъдат наблюдавани по време на първите няколко седмици от терапията с АСЕ инхибитори.

##### **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:

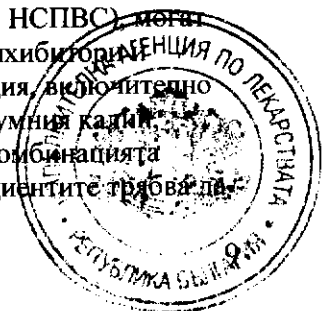
При лечение на клас II-IV сърдечна недостатъчност (NYHA) с фракция на изтласкване <40%, предишно лекувана с АСЕ-инхибитори и бримкови диуретици, съществува риск от хиперкалиемия, потенциално смъртоносна, особено в случай на неспазване на препоръките за лечение с тази комбинация нараства.

Преди започване на комбинацията, да се провери отсъствието на хиперкалиемия и бъбречно увреждане.

Засилен мониторинг на калиемия и креатинемия се препоръчва през първия месец от лечението веднъж седмично в началото и всеки месец след това.

##### **Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина > 3 g дневно:**

Приложението на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите (напр. ацетилсалициловата киселина в противовъзпалителни схеми на дозиране, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС), могат да отслабят антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да



бъдат адекватно хидратирани и внимателно проследявани за състоянието на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Лекарствени продукти, които повишават риска от ангиоедем:

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

***Едновременна употреба, която изисква внимание***

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.

Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):

Повишен риск от ангиоедем, поради намалена активност на дипептидилпептидаза IV (DPP-IV) от глиптина, при пациенти, едновременно лекувани с ACE-инхибитор.

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици:

Едновременната употреба на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с ACE инхибитори може да доведе до допълнително понижение на артериалното налягане (вж. точка 4.4).

Симпатомиметици:

Симпатомиметиците може да намалят антихипертензивния ефект на ACE инхибиторите.

Злато:

Нитритоидни реакции (симптоми включващи зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) се съобщават рядко при пациенти на лечение с инжекционна форма на злато (натриев ауротиомалат) и съпътстващо лечение с ACE инхибитор, включително периндоприл.

Циклоспорин:

При съпътстваща употреба на ACE инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Хепарин:

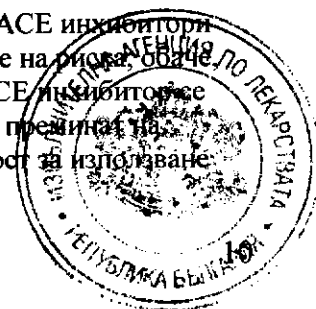
При съпътстваща употреба на ACE инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Бременност

Употребата на ACE инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ACE инхибитори е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4)

Епидемиологичните доказателства за риск от тератогенност след лечение с ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Слабо увеличение на риска обаче не може да се изключи. Освен в случаите, когато непрекъснато лечение с ACE инхибитор се счита за крайно необходимо, планиращите бременност пациентки трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност за използване



при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение. Известно е експозицията с АСЕ инхибитор по време на втория и третия триместър индуцира фетотоксичност (отслабване на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Вж. точка 5.3.) В случай, че експозицията с АСЕ инхибитор е настъпила през втория триместър на бременността се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори трябва да се наблюдават внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Кърмене

Тъй като няма налична информация относно използването на периндоприл по време на кърмене периндоприл не се препоръчва по това време като за предпочитане са алтернативни лечения с по-добър профил за безопасност, особено докато се кърми новородено или недоносено бебе.

#### Фертилитет

Не оказва влияние върху репродуктивната способност и фертилитета.

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

Пренеса не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини, но индивидуални реакции, свързани с ниско кръвно налягане могат да възникнат при някои пациенти, особено в началото на лечението или в комбинация с други антихипертензивни лекарства.

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

### **4.8 Нежелани реакции**

#### **а. Обобщен профил на безопасност**

Профилът на безопасност на периндоприл съответства на профила на безопасност на АСЕ инхибиторите:

Най-честите нежелани лекарствени реакции, съобщени в клинични изпитвания и наблюдавани при периндоприл са: замаяност, главоболие, парестезия, световъртеж, зрителни нарушения, тинитус (шум в ушите), хипотония, кашлица, диспнея, коремна болка, констипация, диария, дисгеузия, диспепсия, гадене, повръщане, пруритус (сърбеж), обрив, мускулни спазми и астения.

#### **б. Табличен списък на нежеланите реакции**

В рамките на системо-органната класификация нежеланите реакции са групирани по честота (брой пациенти, които биха могли да получат нежеланата лекарствена реакция), като се използват следните категории:

- 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 (не могат да се предвидят от наличните данни).

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта.

*Нарушения на кръвта и лимфната система:*



Нечести: еозинофилия,

Много редки: намаление на хемоглобина и хематокрита, тромбоцитопения, левкопения/неутропения, агранулоцитоза или панцитопения, хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на g-6PDH (вж. точка 4.4).

*Нарушения на ендокринната система:*

Редки: синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)

*Нарушения на метаболизма и храненето:*

Нечести\*: хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5), хиперкалиемия, обратима при прекратяване (вж. точка 4.4), хипонатриемия.

*Психични нарушения:*

Нечести: нарушения на настроението, нарушения на съня, депресия.

*Нарушения на нервната система:*

Чести: главоболие, замаяване, световъртеж и парестезии,

Нечести\*: сънливост, синкоп,

Много редки: объркване.

*Нарушения на очите:*

Чести: нарушения на зрението.

*Нарушения ушите и лабиринта:*

Чести: тинитус.

*Сърдечносъдови нарушения:*

Нечести\*: палпитации, тахикардия,

Много редки: аритмия, ангина пекторис (вж. точка 4.4), миокарден инфаркт, вероятно вследствие на прекомерна хипотония при високо рискови пациенти (вж. точка 4.4).

*Съдови нарушения:*

Чести: хипотония и реакции, свързани с хипотонията,

Нечести\*: васкулит,

Редки: зачервяване

Много редки: инсулт възможно поради вторична прекомерна хипотония при пациенти с висок риск (вж. точка 4.4),

С неизвестна честота: Феномен на Raynaud.

*Респираторни, торакални и медиастинални нарушения:*

Чести: кашлица, диспнея,

Нечести: бронхоспазм,

Много редки: еозинофилна пневмония, ринит.

*Стомашно-чревни нарушения:*

Чести: гадене, повръщане, коремна болка, дисгеузия, диспепсия, диария и запек,

Нечести: сухота в устата,

Много редки: панкреатит.

*Хепато-билиарни нарушения:*

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

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:*

Чести: обрив, сърбеж,



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

Нечести\*: реакции на фоточувствителност, пемфигоид,

Редки: обостряне на псориазис,

Много редки: еритема мултиформе.

*Мускулно-скелетни, съединителнотъканни и костни нарушения:*

Чести: мускулни крампи,

Нечести\*: артралгия, миалгия.

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:*

Нечести: бъбречна недостатъчност,

Редки: анурия/олигурия, остра бъбречна недостатъчност.

*Нарушения на репродуктивната система и гърдите:*

Нечести: еректилна дисфункция.

*Общи нарушения ефекти на мястото на приложение:*

Чести: астения,

Нечести\*: болки в гърдите, общо неразположение, периферен едем, пирексия.

*Лабораторни изследвания:*

Нечести\*: повишение на уреята в кръвта, повишение на креатинина в кръвта,

Редки: повишен билирубин в кръвта, повишени чернодробни ензими.

*Наранявания, отравяния и усложнения*

Нечести\*: падане.

\* Честота е изчислена от клинични изпитвания за нежелани събития, открити при спонтанни доклади.

*Клинични проучвания:*

По време на провеждане на рандомизираното проучване EUROPA, са били събирани само сериозни нежелани събития. Малко пациентите са получили сериозни нежелани реакции: 16 (0,3%) от 6 122 пациенти, приемащи периндоприл и 12 (0,2%) от 6 107 пациенти на плацебо. При пациентите, лекувани с периндоприл, хипотония се наблюдава при 6 пациенти, ангиоедем при 3 пациенти и внезапно спиране на сърдечната дейност при 1 пациент. Повече пациенти се оттеглиха от изпитването поради кашлица, хипотония или друга непоносимост към периндоприл, в сравнение с тези на 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.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

Симптоми



Има ограничени данни за предозиране при хора. Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ инхибитори, може да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, сърцебиене, брадикардия, замаяване, тревожност и кашлица.

#### Лечение

Препоръчителното лечение на предозирането е интравенозна инфузия на 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. 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 (вж. точка 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**

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори, АТС код: C09A A04

#### Механизъм на действие

Периндоприл е инхибитор на ензима, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-конвертиращ ензим АСЕ). Конвертиращият ензим, или киназа, е екзопептидаза, която 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 система). 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*.

#### Фармакодинамични ефекти

##### Хипертония

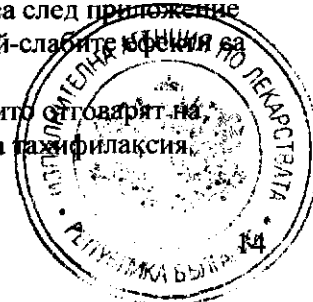
Периндоприл е активен при всички стадии на хипертония: лека, умерена и тежка. Наблюдава се понижение на систоличното и диастоличното артериално налягане в легнало и изправено положение. Периндоприл намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижение на артериалното налягане. В следствие 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 приложението на еднократна доза и се поддържа в продължение на най-малко 24 часа: най-слабите ефекти са около 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".



Периндоприл редуцира левокамерната хипертрофия.

Доказано е, че при човека периндоприл показва вазодилатиращи свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и намалява съотношението среда/лумен 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.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Пациенти със стабилна форма на коронарна болест на сърцето:*

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

Дванадесет хиляди двеста и осемнадесет (12218) пациенти на възраст над 18 са били рандомизирани на периндоприл 8 mg (N = 6110) или плацебо (N = 6108).

Пациентите са били с доказана исхемична болест на сърцето и с никакви доказателства за клинични признаци на сърдечна недостатъчност. Като цяло, 90% от пациентите са имали предишен миокарден инфаркт и/или предишна коронарна реваскуларизация. Повечето от пациентите са получавали изследвания продукт заедно с конвенционална терапия, включително инхибитори на тромбоцитната агрегация, липидопонижаващи агенти и бета-блокери.

Основният критерий за ефикасност е съчетание от сърдечносъдови заболявания, без фатален инфаркт на миокарда и/или спиране на сърдечната дейност с успешна реанимация. Лечението с периндоприл 8 mg веднъж дневно води до значително абсолютно намаление в първичната крайна точка на 1,9 % (редукция на относителния риск с 20%, 95% доверителен интервал [9,4; 28,6] -  $p < 0,001$ ).

При пациенти с преживян инфаркт на миокарда и/или реваскуларизация, абсолютното намаление от 2,2%, съответства на RRR от 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] -  $p < 0,001$ ) при първичната крайна точка в сравнение с плацебо.

##### *Педиатрична употреба:*

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

В отворено, несравнително клинично проучване при 62 деца с хипертония на възраст от 2 до 15 години със скорост на гломерулна филтрация  $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , пациентите са получавали периндоприл със средна доза от 0,07 mg/kg. Дозата се индивидуализира в зависимост от профила на пациента и на отговора на кръвното налягане до максимална доза от 0,135 mg/kg/ден.

59 пациенти са завършили периода от три месеца и 36 пациенти са завършили удължения периода на изследването, т.е. са последвани най-малко 24 месеца (средна продължителност на изследването: 44 месеца).

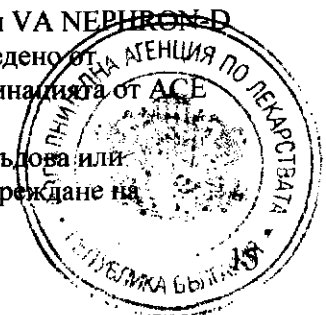
Систоличното и диастоличното кръвно налягане остават стабилени от включването до последната оценка на пациенти, лекувани преди това с други антихипертензивни лечения, и намалява при нелекувани пациенти.

Повече от 75% от децата са имали систоличното и диастоличното кръвно налягане под 95-тия перцентил при последната им оценка.

Безопасността е в съответствие с познатия профил на безопасност на периндоприл.

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 сърдечносъдова или мозъчносъдова 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 сърдечносъдовите 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 сърдечносъдови 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, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция и биотрансформация

След перорално приложение абсорбцията на периндоприл е бърза и максимална концентрация се достига след 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е 1 час.

Периндоприл е предлекарство. 27% от приложената доза периндоприл достига кръвообръщението като активен метаболит периндоприлат. В допълнение към активния периндоприлат, периндоприл има пет метаболита, всички неактивни. Пиковата плазмена концентрация на периндоприлат се достига в рамките на 3 до 4 часа.

Тъй като поглъщането на храната намалява преобразуването на периндоприл до периндоприлат и следователно бионаличността, периндоприл трябва да се приема през устата като единична дневна доза, сутрин преди хранене.

Доказана е, линеарната връзка между дозата на периндоприл и експозиция на плазмата.

### Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързан периндоприлат. Свързването на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, главно на ангиотензин конвертиращия, но е концентрация-зависим.

### Елиминиране

Периндоприлат се елиминира с урината и терминалния полуживот на несвързаната фракция е около 17 часа, което води до устойчиво състояние в рамките на 4 дни.

### Старческа възраст

Елиминирането на периндоприлат намалява при хората в старческа възраст, както и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност.

### Бъбречно увреждане

Препоръчително е корекция на дозата при бъбречна недостатъчност, в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс).

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

### Чернодробно увреждане



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 (вж. раздели 4.2 и 4.4).

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

При изследвания на хроничната токсичност проведени с 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 (с 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. При гризачи и зайци такива ефекти 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**

Калциев хлорид хексахидрат

Лактоза монохидрат

Кросповидон тип А

Микрокристална целулоза

Колоиден безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални предпазни мерки при съхранение**

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

Да се съхранява под 30°C.

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

Блистерна опаковка (OPA/Al/PVC филм, Al фолио): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 и 100 таблетки в кутия.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални указания за употреба и работа**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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



KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg.№: 20100182

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

Дата на първо разрешаване: 16.03.2010

Дата на последно подновяване: 14.07.2015

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

10 Ноември 2021

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

