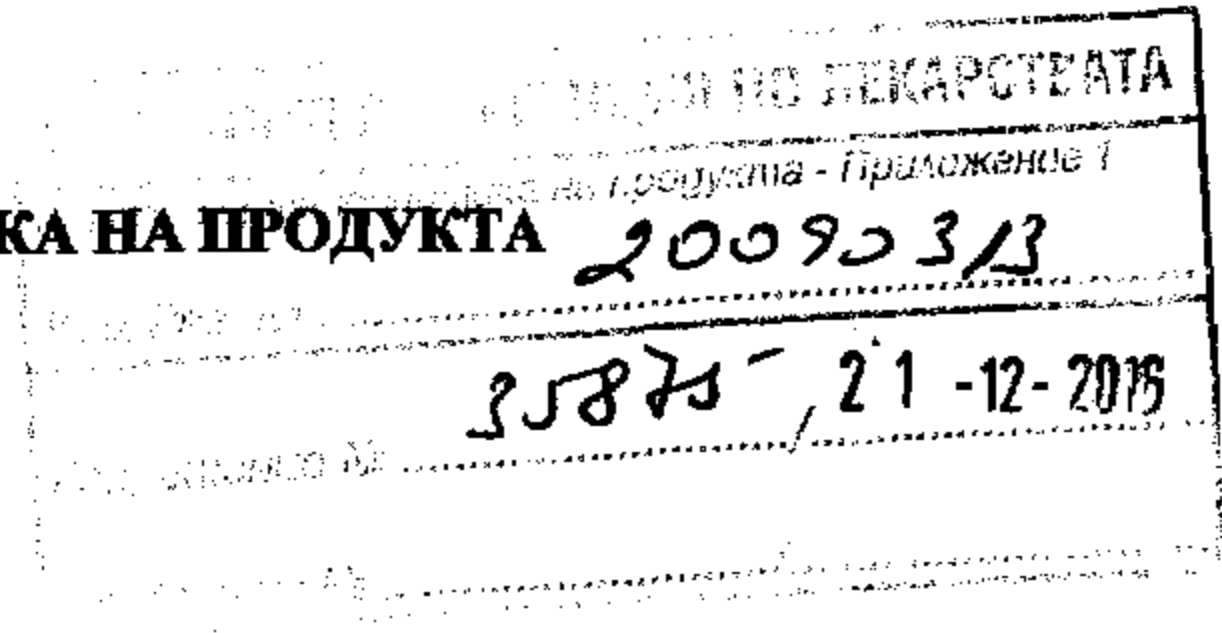


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20090313



**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Стопрес 4 mg таблетки  
Stopress 4 mg tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 4 mg терт-бутиламинов периндоприл/perindopril tert-butylamine, което се равнява на 3,34 mg периндоприл

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Продълговати, двойновдлъбнати таблетки с делителна черта от двете страни. 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 коронарна болест на сърцето*

Намаляване риска от сърдечно-съдови инциденти при пациенти с анамнеза за прекаран инфаркт на миокарда и/или реваascularизация.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

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

*Хипертония*

Периндоприл може да се използва като монотерапия или в комбинация с антихипертензивни средства от друг клас (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Препоръчаната начална доза е 4 mg давана веднъж дневно сутрин.

При пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостерон система (по-специално при реноваскуларна хипертония, нарушения на водно-солевия баланс, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония), след приема на началната доза може да се наблюдава рязко понижаване на кръвното налягане. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 2 mg и лечението трябва да започне под лекарски контрол.

Дозата може да се увеличава до 8 mg веднъж дневно след едномесечно лечение.



След започване на лечението с периндоприл може да настъпи симптоматична хипотония, вероятно при пациенти, които се лекуват едновременно с диуретици. Затова е необходимо повишено внимание, тъй като тези пациенти могат да имат нарушение на водно и/или солевия баланс.

При възможност диуретикът трябва да се спре 2 до 3 дни преди началото на терапията с периндоприл (вж. точка 4.4).

При хипертензивни пациенти, при които диуретикът не може да се спре, терапията с периндоприл трябва да започне с доза от 2 mg. Бъбречната функция и серумният калий трябва да бъдат под наблюдение. Следващата доза периндоприл трябва да се адаптира според повлияването на кръвното налягане. При необходимост терапията с диуретици може да се възобнови.

При пациенти в напреднала възраст лечението трябва да започне с доза от 2 mg, която може прогресивно да се увеличава до 4 mg след един месец, а след това до 8 mg, ако е необходимо, в зависимост от бъбречната функция (виж таблицата по-долу).

#### **Симптоматична сърдечна недостатъчност**

Препоръчва се периндоприл, обикновено заедно с не-съхраняващ калия диуретик и/или дигоксин и/или бета-блокери, да се прилага под строг лекарски контрол, с препоръчителна начална доза от 2 mg, приемана сутрин. Тази доза може да се увеличава с по 2 mg през интервали от най-малко 2 седмици до достигане на 4 mg веднъж дневно, ако се понася добре. Корекцията на дозата зависи от клиничния отговор на отделния пациент.

При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност и такива, изложени на висок риск (пациенти с увредена бъбречна функция и тенденция за електролитен дисбаланс, пациенти получаващи едновременно и диуретици и/или лечение с вазодилататори), лечението трябва да се провежда под строг лекарски контрол (вж. точка 4.4).

При пациенти, изложени на висок риск от симптоматична хипотония, например пациенти с нарушен водно-електролитен баланс, такива с хиповолемиа или пациенти на масивна терапия с диуретици, тези състояния трябва да бъдат коригирани, ако е възможно, преди започване на терапия с периндоприл. Необходимо е да се проследява кръвното налягане, бъбречната функция и стойностите на серумния калий, както преди, така и по време на лечението с периндоприл (вж. точка 4.4).

#### **Стабилна коронарна болест на сърцето**

Периндоприл трябва да се прилага при доза 4 mg дневно две седмици, след което дозата да се увеличи до 8 mg веднъж дневно, в зависимост от бъбречната функция и при условие, че дозата от 4 mg се понася добре.

По-възрастните пациенти трябва да получават 2 mg веднъж дневно, в продължение на една седмица, следващата седмица – 4 mg веднъж дневно, преди повишаване на дозата до 8 mg веднъж дневно в зависимост от бъбречната функция (вж. Таблица 1 “Корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане”). Дозата може да бъде повишавана само ако предходната по-ниска доза се понася добре.

#### **Специални популации**

##### **Пациенти с бъбречно нарушение**

Дозировката трябва да се определя според креатининовия клирънс както е описано в Таблица 1 по-долу:

Таблица 1. Корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчвана доза
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg на ден
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg на ден



15 < Cl <sub>CR</sub> < 30	2 mg през ден
Пациенти на хемодиализа*, Cl <sub>CR</sub> < 15	2 mg в деня на диализата

\*Клирънсът на периндоприл при диализа е 70 ml/min. При пациенти на хемодиализа дозата трябва да се приеме след диализа.

#### **Пациенти с чернодробно увреждане**

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

#### **Педиатрична популация**

Безопасността и ефикасността на са установени при деца и юноши (под 18 години). Затова не се препоръчва употребата при деца и юноши.

#### **Начин на приложение**

За перорално приложение.

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

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество периндоприл или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към друг АСЕ-инхибитор;
- Анамнеза за ангиоедем във връзка с предшестваща терапия с АСЕ инхибитор;
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- По време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Едновременната употреба на Стопрес с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

#### **Стабилна коронарна болест на сърцето**

Ако през първия месец на лечение с периндоприл настъпи епизод на нестабилна ангина пекторис (независимо от тежестта), трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск преди да продължи лечението.

#### **Хипотония**

АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат спадане на кръвното налягане. Симптоматичната хипотония се наблюдава рядко при хипертоници без усложнения и е по-вероятно да настъпи при пациенти с нарушен водно-солеви баланс, например вследствие лечение с диуретици, хранителен режим с ограничение на солта, диализа, диария или повръщане, или такива, 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, е наблюдавана симптоматична хипотония. Най-голяма е вероятността за това при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, свързана с употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатремия или функционално бъбречно увреждане. При пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, началото на терапията и корекцията на дозата трябва да се извършват под строг контрол (вж. точки 4.2 и 4.8). Същото важи и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното спадане на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

В случай на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и ако е необходимо, да се направи интравенозна инфузия с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. Ако настъпи преходна хипотензивна реакция, тя няма да означава противопоказание за по-нататъшно дозиране, което може да става без затруднение щом кръвното налягане се повиши след увеличаване на циркулативния обем.



При някои пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, приложението на периндоприл може да предизвика допълнително понижаване на системното кръвно налягане. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за прекратяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи намаляване на дозата или спиране на периндоприл.

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

Подобно на другите АСЕ-инхибитори, периндоприл трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изходящия поток от лявата камера като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

#### Бъбречно увреждане

В случай на бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $<60$  ml/min), началната доза периндоприл трябва да се коригира съобразно креатининовия клирънс на пациента (виж точка 4.2) и в зависимост от отговора на пациента към лечението. Рутинното проследяване на стойностите на калия и креатинина е част от нормалната медицинска практика (вижте точка 4.8).

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, хипотензията последвана от започване на терапия с АСЕ-инхибитори може да доведе до по-нататъшно увреждане на бъбречната функция. В такива ситуации се съобщава за остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима.

При някои пациенти с двустранна бъбречна артериална стеноза или стеноза на артерията при единствен бъбрек, които са лекувани с АСЕ-инхибитори, са наблюдавани повишени стойности на уреята и серумния креатинин, обикновено обратими след прекратяване на лечението. Това важи особено за пациенти с бъбречна недостатъчност. При наличие също и на реноваскуларна хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне под строг лекарски контрол с ниски дози и внимателно титриране. Тъй като лечението с диуретици може да допринесе за горното, то трябва да се прекрати и бъбречната функция да се следи през първите седмици от терапията с периндоприл.

При някои хипертензивни пациенти без данни за предшестващо бъбречно-съдово заболяване, са наблюдавани повишени стойности на уреята и серумния креатинин, обикновено незначителни и преходни, особено когато периндоприл е прилаган едновременно с диуретик. Това е по-вероятно да се случи при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаляване на дозата и/или спиране на диуретика и/или на периндоприл.

#### Пациенти на хемодиализа

Съобщава се за анафилактични реакции при пациенти на диализа с високофлуксни мембрани и лекувани едновременно с АСЕ-инхибитор. При тези пациенти трябва да се помисли за използване на друг тип диализни мембрани или на различен клас антихипертензивно средство.

#### Трансплантация на бъбрек

Няма опит по отношение приложението на периндоприл при пациенти с наскоро проведена 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 и периндоприл (вижте точка 4.8). Това може да настъпи във всеки момент по време на лечението. В такива случаи трябва веднага да се прекрати приема на периндоприл и да започне мониториране, което да продължи до пълното изчезване на симптомите. В случаите, когато отока засяга само лицето и устните, състоянието се овладява без лечение, макар, че антихистамините са от полза за облекчаване на симптомите.

Ангиоедем с ларингеален едем може да се окаже фатален. Ако са засегнати езика, глотиса и/или ларинкса, което може да предизвика обструкция на дихателните пътища, трябва веднага да се приложат спешни мерки за лечение. Те могат да включват прилагането на адреналин и други



поддържане на проходимостта на дихателните пътища. Пациентът трябва да бъде под строг лекарски контрол до пълното и трайно изчезване на симптомите.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем без връзка с терапия с АСЕ-инхибитори могат да са изложени на по-висок риск от възникване на ангиоедем, докато приемат АСЕ-инхибитор. (вж. точка 4.3)

Рядко е съобщаван интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори. Такива пациенти имат абдоминална болка (със или без гадене и повръщане); в някои случаи липсва предварителен фациален ангиоедем и нивата на С-1 естеразата са нормални. Ангиоедем е диагностициран при процедури, включително абдоминално СТ скениране или ултразвук или при хирургична намеса и симптомите отзвучават след спиране на АСЕ-инхибитора. Интестинален ангиоедем може да бъде включен като диференциална диагноза при пациенти на лечение с АСЕ-инхибитор, имащи абдоминална болка.

Съпътстваща употреба на mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)  
Пациенти със съпътстващо лечение с mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) може да са изложени на повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без респираторно нарушение) (вж. точка 4.5).

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

В редки случаи пациенти получаващи АСЕ-инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстран сулфат, получават животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват като временно се прекрати терапията с АСЕ-инхибитор преди всяка афереза.

#### Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация

Има изолирани съобщения за пациенти, които получават трайни, животозастрашаващи анафилактоидни реакции по време на десенсибилизиращо лечение с *hymenoptera venom* (пчели, оси). АСЕ-инхибиторите трябва да се използват с внимание при алергични пациенти, подложени на десенсибилизация и да се избягват при тези, които получават венерна имунотерапия. Все пак тези реакции могат да се предотвратят чрез временно спиране на АСЕ-инхибитора, поне 24 часа преди лечението, при пациенти, които изискват едновременно АСЕ-инхибитори и десенсибилизация.

#### Чернодробна недостатъчност

В редки случаи АСЕ-инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и преминава във фулминантна некроза на черния дроб и (понякога) завършва със смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти на АСЕ-инхибитори, които развиват жълтеница или повишени стойности на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на АСЕ-инхибитор и да получат подходяща медицинска помощ (вж. точка 4.8).

#### Неутропения/Агранулоцитоза/Тромбоцитопения/Анемия

При пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и липса на усложняващи фактори, рядко възниква неутропения. Perindopril трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти с колагенно съдово заболяване, на имунопотискаща терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако е налице съществуваща увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивна терапия с антибиотици. Ако се използва периндоприл при такива пациенти, препоръчително е да се изследва периодично броя на левкоцитите, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за признаци на инфекция (например болки в гърлото, треска).

#### Раса

АСЕ-инхибиторите предизвикват в по-висока степен ангиоедем при чернокожи пациенти отколкото при представители на други раси. Подобно на другите АСЕ-инхибитори, периндоприл може да има по-малък ефект за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при не-чернокожи, вероятно поради преобладаване на по-ниски ренинови нива сред чернокожите пациенти с хипертония.



### Кашлица

Има съобщения за поява на кашлица при употребата на АСЕ-инхибитори. Обикновено кашлицата е непродуктивна, упорита и изчезва след прекратяване на терапията. Индуцираната от АСЕ-инхибитор кашлица трябва да се счита за част от диференциалната диагноза на кашлицата.

### Хирургична интервенция/Анестезия

При пациенти, подложени на сериозна хирургична интервенция или по време на анестезия с лекарства, които предизвикват хипотония, периндоприл може да блокира образуването на ангиотензин II вследствие на компенсаторното освобождаване на ренин. Лечението трябва да се преустанови един ден преди хирургичната интервенция. Ако настъпи хипотония, за която се смята, че се дължи на този механизъм, тя може да се коригира чрез увеличаване на циркулаторния обем.

### Хиперкалиемия

Повишени стойности на серумния калий са наблюдавани при някои пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, в това число и периндоприл. Рискови фактори от хиперкалиемия са бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет или или интеркурентни явления като дехидратиране, остра сърдечна недостатъчност, метаболитна ацидоза и едновременно прием на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, или пациенти, които вземат други лекарства свързани с повишено ниво на серумния калий (например хепарин). Употребата на калиеви добавки, калий-съдържащи диуретици или калий-съдържащи заместители на солта, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни и понякога фатални аритмии. Ако се налага едновременно прилагане на горните лекарства, те трябва да се прилагат с внимание и е препоръчително да се следи често нивото на серумния калий (вижте точка 4.5).

### Пациенти със захарен диабет

При диабетици, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, нивото на кръвната захар трябва редовно да се контролира през първия месец от лечение с АСЕ-инхибитор (вижте точка 4.5).

### Литий

Обикновено не се препоръчва използването на комбинация от литий и периндоприл (вижте точка 4.5).

### Калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки или калиеви заместители на солта

Обикновено не се препоръчва комбинация от периндоприл и калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки или калиеви заместители на солта (вижте 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, 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.

### Бременност

АСЕ-инхибитори не трябва да се използват по време на бременност. Освен ако не се налага продължаване на терапията с АСЕ-инхибитор, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на лечение с друго антихипертензивно средство, което има доказан профил на безопасност при бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ-инхибитор трябва незабавно да се прекрати и при нужда да се назначи друго лечение (вижте точки 4.3 и 4.6).



#### **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, предизвикващи хиперкалиемия**

Някои лекарства или терапевтични класове може да повишат появата на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин-II рецепторни антагонисти, НСПВС, хепарини, имунопотискащи средства, като циклоспорин и такролимус, триметоприм. Комбинирането на тези лекарства повишава риска от хиперкалиемия.

##### **Едновременната употреба е противопоказана с (вижте точка 4.3):**

###### **Алискирен:**

При пациенти с диабет или бъбречно нарушение повишава риска от хиперкалиемия, влошаването на бъбречната функция и сърдечно-съдовата морбидност и смъртност.

##### **Едновременната употреба не се препоръчва с (вижте точка 4.4):**

###### **Алискирен:**

При пациенти извън групата с диабет и бъбречни нарушения повишава риска от хиперкалиемия, влошаването на бъбречната функция и сърдечно-съдовата морбидност и смъртност.

##### **Едновременна употреба с АСЕ-инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер:**

Съобщава се в литературата, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност или диабет с увреждане на крайните органи, едновременната употреба на АСЕ-инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер е свързана с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение със самостоятелното използване на средство, повлияващо ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Двойна блокада (напр. комбиниране на АСЕ-инхибитор с ангиотензин II рецепторен антагонист) трябва да се ограничава само до индивидуални случаи с внимателно проследяване на бъбречната функция, нивата на калий и кръвното налягане.

###### **Естрамустин:**

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

###### **Калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид), калиеви соли:**

Хиперкалиемия (възможно летална), особено в съчетание с бъбречно увреждане (адитивен хиперкалиемичен ефект).

Не се препоръчва комбинация между периндоприл и горните лекарства (вж. точка 4.4). Ако едновременното приложение е неизбежно, то те трябва да се използват внимателно и с често проследяване на серумния калий. За употребата на спиронолактон при сърдечна недостатъчност вижте по-долу.

###### **Литий**

Съобщава се за обратимо повишение на серумните концентрации на литий и токсичност при едновременно приложение на литий и АСЕ-инхибитори. Не се препоръчва употребата на периндоприл с литий, но ако комбинацията е необходима, трябва внимателно да се следят серумните нива на литий (вж. точка 4.4)

##### **Едновременна употреба, изискваща специални грижи:**

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



Епидемиологичните проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулини, перорални хипогликемични средства) може да предизвика понижаване на кръвната глюкоза ефект с риск от хипогликемия. Това явление е по-вероятно да се прояви през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

#### Баклофен:

Повишава антихипертензивния ефект. Необходимо е проследяване на кръвното налягане и адаптиране на антихипертензивната дозировка.

#### Калий-несъхраняващи диуретици:

Пациенти на диуретици и особено тези, намаляващи обема и съдържанието на солите могат да изпитат допълнително намаляване на кръвното налягане след започване на лечение с АСЕ-инхибитор. Възможността за хипотензивни ефекти може да се намали чрез спиране на диуретика, повишаване на обема или приема на сол, преди да се започне терапия с прогресиращи дози периндоприл.

*При артериална хипертония*, когато предишна терапия с диуретик може да е причинила изчерпване на соли/обем, може както да се прекъсне диуретика преди започване на лечението с АСЕ-инхибитор, в който случай калий-несъхраняващият диуретик трябва да се възстанови впоследствие, така и АСЕ-инхибиторът да се започне с ниска доза и тя прогресивно да се увеличава.

*При лекувана с диуретици застойна сърдечна недостатъчност*, АСЕ-инхибиторът може да бъде започнат с много ниска доза, по възможност след редуциране на дозата на свързания калий-несъхраняващ диуретик. При всички случаи бъбречната функция (нивото на креатинин) трябва да бъде наблюдавано по време на първите няколко седмици на лечението с АСЕ-инхибитор.

#### Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон):

Дози на еплеренон или спиронолактон между 12,5mg и 50 mg за ден и ниски дозе на АСЕ-инхибитори:

При лечение на сърдечна недостатъчност клас II-IV (NYHA) с фракция на изгласване < 40% и предварително третирана с АСЕ-инхибитори и бримкови диуретици, съществува риск от хиперкалиемия, възможно летална, особено в случай на неспазване на предписанията, препоръчителни за тази комбинация.

Преди за започнете с комбинацията, проверете за липса на хиперкалиемия и бъбречно увреждане.

Препоръчително е стриктно проследяване за калиемия и креатинемия веднъж седмично през първия месец на лечението и на всеки месец след това.

#### Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) включително аспирин $\geq 3$ g/ден

Когато АСЕ-инхибитори се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина с антивъзпалителна дозировка, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременното приложение на АСЕ-инхибиторите и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с лоша бъбречна функция отпреди. Комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат подходящо хидратирани и трябва да се има предвид проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

#### Съпътстваща терапия, изискваща внимание:

##### Антихипертензивни средства и вазодилататори

Едновременното приложение на тези средства може да засили хипотензивния ефект на периндоприл. Едновременното приложение с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може повече да понижи кръвното налягане.

##### Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):





Повишен е рискът от ангиоедем, поради понижаване активността на дипептидил пептидаза IV (DPP-IV) от глиптин при пациенти, лекувани едновременно с АСЕ инхибитор.

Ацетилсалицилова киселина, тромболитици, бета-блокери, нитрати

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

Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици:

Едновременното приложение на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ-инхибитори може да доведе до още по-голямо понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4)

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да понижат антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

Злато:

Съобщавани са нитритонидни реакции (симптомите включват горещи вълни на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти на лечение със злато за инжекции (натриев ауротиомалат) и съпровождащи АСЕ-инхибитори, включително периндоприл.

Рацекадотрил

Известно е, че АСЕ инхибиторите (напр. периндоприл) предизвикват ангиоедем. Този риск може да е по-голям при съпътстваща употреба с рацекадотрил (лекарство, използвано при остра диария).

mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)

Пациенти със съпътстващо лечение с mTOR инхибитори може да са изложени на повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

#### **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 риска от тератогенност след експозиция на АСЕ-инхибитори по време на първия триместър от бременността не са заключителни; все пак не може да се изключи едно слабо повишение на риска. Освен ако е абсолютно необходимо да се продължи терапията с АСЕ-инхибитор, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на лечение с алтернативно антихипертензивно средство, което има доказан профил на безопасност при бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва незабавно да се преустанови, поради възможен риск от фетотоксичност и ако е подходящо, да започне алтернативна терапия.

Известно е, че терапия с АСЕ-инхибитори през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамниос, забавяне осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалемия). (вж. точка 5.3). Получена олигохидрамниоза може да се съчетае с белодробна хипоплазия на плода и скелетни деформации. Ако експозицията на АСЕ-инхибитор се случи от втория триместър на бременността, препоръчва се изследване с ултразвук на бъбречната функция и черепа. Малки деца, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва да бъдат под строг контрол за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

##### **Кърмене**

Тъй като няма данни относно приложение на Стопрес по време на кърмене, Стопрес не се препоръчва и трябва да се премине на лечение с алтернативно средство с доказан профил на безопасност при кърмене, особено при новородени и недоносени кърмачета.

##### **Фертилитет**

Няма ефект върху репродуктивните способности или фертилитета.



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

Периндоприл не повлиява директно способността за шофиране и работа с машини, но могат да настъпят индивидуални реакции, дължащи се на ниско кръвно налягане, особено в началото на лечението или при комбиниране с други антихипертензивни лекарства.

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

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### а. Обобщен профил на безопасност

Профилът на безопасност на периндоприл е съпоставим с профила на безопасност на ACE-инхибиторите:

Най-честите нежелани лекарствени реакции, съобщавани в клинични изпитвания и наблюдавани с периндоприл са: замаяване, главоболие, парестезия, световъртеж, нарушено зрение, тинитус, хипотония, кашлица, диспнея, коремна болка, констипация, диария, променен вкус, диспепсия, гадене, повръщане, пруритус, обрив, мускулни крампи и астения.

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

По време на лечението с периндоприл са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции, които са групирани по честота.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10000$ ), неизвестни (честотата не може да се определи от наличните данни).

##### **Нарушения на кръвоносната система и лимфата:**

Нечести: еозинофилия\*

Много редки: агранулоцитоза или панцитопения, понижени хемоглобин и хематокрит, левкопения/неутропения, хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на Г-6ФДХ (вж. точка 4.4), тромбоцитопения.

##### **Нарушения на метаболизма и храненето:**

Нечести: хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)\*, хиперкалиемия, която отзвучава при спиране на лечението (вж. точка 4.4)\*, хипонатриемия\*.

##### **Психични нарушения:**

Нечести: нарушения в настроението или съня

##### **Нарушения на нервната система:**

Чести: главоболие, замаяване, световъртеж, парестезия

Нечести: сънливост\*, синкоп\*

Много редки: объркване

##### **Нарушения на очите:**

Чести: зрителни нарушения

##### **Нарушения на ухото и лабирнта:**

Чести: шум в ушите

##### **Нарушения на сърцето:**

Нечести: палпитации\*, тахикардия\*

Много редки: аритмия, ангина пекторис, инфаркт на миокарда и инсулт, вероятно като следствие от хипотония при високо рискови пациенти (вж. точка 4.4).

##### **Съдови нарушения:**



Чести: хипотония и реакции, свързани с хипотония.

Нечести: васкулит\*

Много редки: инсулт, възможно вторичен, поради излишна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4).

**Респираторни, торакални и медиастинални нарушения:**

Чести: кашлица, диспнея

Нечести: бронхоспазъм

Много редки: еозинофилна пневмония, ринит

**Гастроинтестинални нарушения:**

Чести: гадене, повръщане, коремна болка, променен вкус, диспепсия, диария, констипация

Нечести: сухота в устата

Много редки: панкреатит

**Хепатобилиарни нарушения:**

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

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Чести: обрив, пруритус

Нечести: ангиоедем на лицето, крайниците, устните, мукозните мембрани, езика, глътката и/или ларинкса, уртикария (вж. точка 4.4), фоточувствителни реакции\*, пемфигоид\*, хиперхидроза.

Редки: обостряне на псориазис

Много редки: еритема мултиформе

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:**

Чести: мускулни крампи

Нечести: артралгия\*, миалгия\*

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:**

Нечести: бъбречна недостатъчност

Много редки: остра бъбречна недостатъчност

**Нарушения на репродуктивната система и гърдите:**

Нечести: еректилна дисфункция

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:**

Чести: астения

Нечести: гърдна болка\*, отпадналост\*, периферен едем\*, пирексия.

**Изследвания:**

Нечести: повишение в стойностите на кръвната урея\* и плазмения креатинин\*

Редки: повишение в стойностите на серумния билирубин и чернодробните ензими

**Наранявания, отравяния и процедурни усложнения:**

Нечести: припадък\*

\*Честотата е приведена от клинични изпитвания, за нежелани реакции от спонтанни съобщения.

**Клинични изпитвания:**

По време на периода на рандомизиране на изпитването EUROPA са събирани само сериозни нежелани лекарствени реакции. Малък брой пациенти са показали сериозни нежелани лекарствени реакции: 16(0,3%) от 6122 пациенти на периндоприл и 12(0,2%) от 6107 пациенти на плацебо. При пациентите лекувани с периндоприл се съобщава за хипотония при 6 пациенти, ангиоедем при 3 пациенти и внезапно спиране на сърдечната дейност при 1 пациент. Поради поява на хипотония или други ефекти на непоносимост, повече са пациентите, лекувани с периндоприл, които са прекъснали лечението, отколкото 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**

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

Препоръчаното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на нормален разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Ако настъпи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в положение за шок. При възможност може да се помисли и за лечение с ангиотензин II инфузия и/или интравенозно приложение на катехоламини. Отстраняването на периндоприл от кръвообращението става чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). Терапия с пейсмейкър се препоръчва в случаи на брадикардия, която е резистентна на лечение. През цялото време трябва да се следят жизнените показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Агенти, действащи върху системата ренин-ангиотензин, АСЕ-инхибитори, обикновени; АТС код: C09A D04

#### Механизъм на действие

Периндоприл е инхибитор на ензима, който конвертира ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-конвертиращ ензим – АСЕ)

Конвертиращият ензим или киназа, представлява екзопептидаза, която позволява превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторен ангиотензин II, а така също причинява разпадането на вазодилатора брадикинин в неактивен хептапептид.

#### Фармакодинамични ефекти

Инхибирането на АСЕ води до редуция на ангиотензин II в плазмата, което води до повишена активност на плазмения ренин (чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка на освобождаване на ренин) и намалено отделяне на алдостерон. Тъй като АСЕ дезактивира брадикинина, инхибирането на АСЕ води също до повишена активност на циркулиращата и локалната каликрейн-кининова система (като по този начин активира и простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за ефекта на понижаване кръвното налягане на АСЕ-инхибиторите и отчасти да бъде причина за някои от техните странични реакции (например кашлица).

Периндоприл действа чрез своя неактивен метаболит – периндоприлат. Другите метаболити не показват инхибиране на активността на АСЕ *in vitro*.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Хипертония



Периндоприл е активен при всички степени на хипертонията: лека, умерена, тежка; понижение на систолното и диастолното кръвно налягане се наблюдава както в легнало, така и в изправено положение.

Периндоприл редуцира периферната съдова резистентност, като по този начин води до понижаване на кръвното налягане. Вследствие на това периферният кръвоток се увеличава, без ефект върху сърдечната честота.

Бъбречният кръвоток се увеличава по правило, докато гломерулната филтрация (GFR) остава непроменена.

Антихипертензивната активност е максимална между 4 и 6 час след еднократна доза и продължава най-малко 24 часа; ниските стойности са около 87-100% от пиковите стойности.

Кръвното налягане бързо спада. Повлияващите се пациенти постигат нормални стойности в рамките на 1 месец, които се задържат без развитие на тахифилаксия.

Прекратяването на лечението не води до ребаунд ефект.

Периндоприл намалява хипертрофията на лявата камера.

Потвърдено е, че при хора периндоприл показва вазодилаторни свойства. Той подобрява еластичността на голямата артерия и намалява съотношението медия/лумен на малките артерии. Съпътстващата терапия с тиазидни диуретици дава синергичен ефект от адитивен тип. Комбинацията от ACE-инхибитор и тиазид също така намалява риска от хипокалиемия, индуцирана от лечението с диуретици.

#### **Сърдечна недостатъчност:**

Периндоприл намалява работата на сърцето, като намалява пред- и след-натоварването.

Проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност показват:

- понижаване на налягането на пълнене на лявата и дясна камера,
- намалена тотална периферно-съдова резистентност,
- повишаване на сърдечния ударен обем и подобряване на сърдечния индекс.

В сравнителни проучвания първото приложение на 2 mg периндоприл при пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност не се свързва с някакво значително понижаване на кръвното налягане в сравнение с плацебо.

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

Проучването EUROPA е мултицентрово, международно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване с продължителност от 4 години.

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

Популацията включена в изпитването е била с доказана коронарна болест на сърцето, но без клинични признаци на сърдечна недостатъчност.

Общо 90% от пациентите са имали предшестваш инфаркт на миокарда и/или предшестваша коронарна реваскуларизация.

По-голямата част от пациентите са получили лекарството от изпитването в допълнение към конвенционалната терапия включваща тромбоцитни инхибитори, липидопонижаващи средства и бета-блокери.

Основният критерий за ефикасност е съвкупността от сърдечно-съдова смъртност, нефатален инфаркт на миокарда и/или сърдечен арест с успешна реанимация. Лечението с периндоприл 8 mg е довело до значително абсолютно понижаване на изходната стойност с 1,9% (намаляване на относителния риск с 20%, 95% CI /9,4; 28,6/- p<0,001). При пациенти с анамнеза за предшестваш инфаркт на миокарда и/или реваскуларизация се наблюдава абсолютно понижаване с 2,2% съответстващо на RRR 22,4% (95%CI /12,0; 31,6/ - p<0,001) в изходните стойности, в сравнение с плацебо.



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 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 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.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение периндоприл се резорбира бързо и пиковите концентрации се достигат след 1 час. Бионаличността е 65 до 70%.

Периндоприл е лекарство-предшественик. Около 20% от общото абсорбирано количество периндоприл се превръща в активния метаболит периндоприлат. Освен активния метаболит, периндоприл се разгражда до пет неактивни метаболити. Плазменият полуживот на периндоприл е 1 час. Пиковата плазмена концентрация на периндоприл се достига в рамките на 3 до 4 часа. Приемът на храна забавя превръщането в периндоприлат, а следователно и бионаличността, затова периндоприл трябва да се приема перорално като единична дневна доза сутрин преди хранене.

Показана е линейна зависимост между дозата периндоприл и неговата експозиция в плазмата.

### Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързан периндоприлат. Свързването с плазмените протеини е незначително (свързването на периндоприлат с ангиотензин конвертиращия ензим е по-малко от 30%), но е зависимо от концентрацията.

### Елиминиране

Perindopril се елиминира с урината и елиминационният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 3 до 5 часа. Дисоциацията на периндоприлат свързан с ангиотензин конвертиращия ензим води до „ефективен“ елиминационен полуживот от 25 часа, което води до постигане на равновесно състояние в рамките на 4 дни.

Не се наблюдава кумулиране на периндоприл след многократен прием.



### Специални популации

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

Диализният клирънс на периндоприлат се равнява на 70 ml/min.

Кинетиката на периндоприл се променя при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на молекулата-майка се редуцира наполовина. Количеството на образувания периндоприлат, обаче, не се намалява и затова не се налага корекция на дозата (виж точки 4.2 и 4.4).

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

В проучвания за хронична токсичност с перорално приложение (при плъхове и маймуни), прицелният орган е бъбрекът, с обратими увреждания.

При проучвания *in vitro* и *in vivo* няма данни за мутагенност.

Проучванията за репродуктивна токсичност (при плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват признаци за ембриотоксичност или тератогенност. Има данни, обаче, че инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, като клас, индуцират нежелани лекарствени реакции върху късното развитие на плода, което води до фетална смърт и вродени дефекти при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и увеличена пери- и постнатална смъртност. Фертилитетът не е увреден както при мъжки, така и при женски плъхове.

Не се наблюдава карциногенност при дългосрочни проучвания с плъхове и мишки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол  
Кросповидон тип А  
Кополимер на бутил метакрилат  
Силициев оксид, хидрофобен, колоиден, безводен,  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Данни за опаковката**

Блистерни опаковки ACLAR/PVC/алуминий в картонени кутии  
Опаковка от 30 таблетки



**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA  
19 Pelplinska Street, 83-200 Starogard Gdanski, Полша

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

Регистрационен номер: 20090313

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

Дата на първо разрешаване: 26.06.2009

Дата на последно подновяване: 25.06.2014

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

04.10.2016

