

20090314
БГ/МК/МР-52136

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

21.12.2021

Стопрес 8 mg таблетки
Stopress 8 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 8 mg терт-бутиламинов периндоприл/ perindopril tert-butylamine, което се равнява на 6,67 mg периндоприл

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.
Бели, кръгли и плоски таблетки.

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 реваскуларизация.

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.

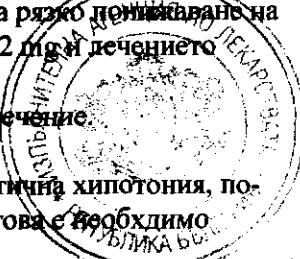
Хипертония
Периндоприл може да се използва като монотерапия или в комбинация с антихипертензивни средства от друг клас (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Препоръчваната 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, по-вероятно при пациенти, които се лекуват едновременно с диуретици. Затова е необходима



повищено 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-блокер, 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 хиповолемия 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.

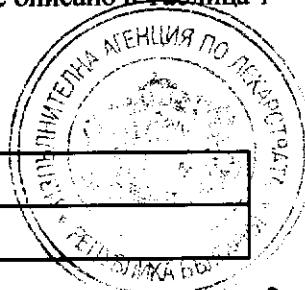
Специални популации

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
$\text{Cl}_{\text{CR}} \geq 60$	4 mg на ден



$30 < \text{Cl}_{\text{CR}} < 60$	2 mg на ден
$15 < \text{Cl}_{\text{CR}} < 30$	2 mg през ден
Пациенти на хемодиализа*, $\text{Cl}_{\text{CR}} < 15$	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 или към друг ACE-инхибитор, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Анамнеза за ангиоедем във връзка с предшестваща терапия с ACE 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 ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Едновременната употреба на Стопрес със сакубитрил/валсартан. Лечение с периндоприл не трябва да бъде започвано по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил /валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5).

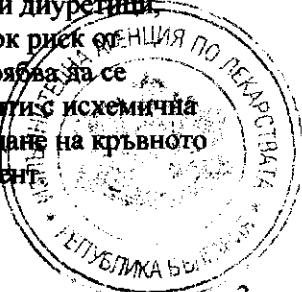
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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 сътношението полза/рисък преди да продължи лечението.

Хипотония

ACE-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 бъбречно 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 ~~специална~~ 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-съдов 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 циркулаторния 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 ACE-инхибитори, периндоприл трябва да се прилага с повищено 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 ACE-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 бъбреk, които са лекувани с ACE-инхибитори, са наблюдавани повишени стойности на ureята 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 ureята и серумния креатинин, обикновено незначителни и преходни, особено когато периндоприл е приложен 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 анафилактоидни реакции при пациенти на диализа с високофлуксни мембрани и лекувани едновременно с ACE-инхибитор. При тези пациенти трябва да се помисли за използване на друг тип диализни мембрани или на различен клас антихипертензивно средство.

Трансплантиация на бъбреk

Няма опит по отношение приложението на периндоприл при пациенти с наскоро проведена бъбречна трансплантиация.

Свръхчувствителност/Ангиоедем

Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти лекувани с ACE-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 отокът 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, глотика 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/или 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 ACE-инхибитори могат да са изложени на по-висок риск от възникване на ангиоедем, докато приемат ACE-инхибитор. (вж. точка 4.3)

Рядко е съобщаван интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с ACE-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 отзивчат след спиране на ACE-инхибитора. Интестинален ангиоедем може да бъде включен като диференциална диагноза при пациенти на лечение с ACE-инхибитор, имащи абдоминална болка.

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

Съпътстваща употреба на ACE 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 респираторно нарушение) (вж. точка 4.5).

Трябва да се подхожда с внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациенти, които вече получават ACE инхибитор.

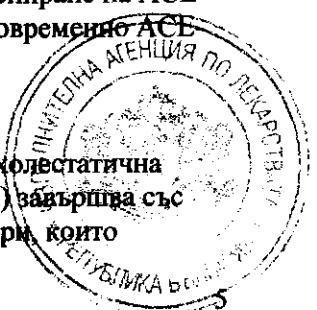
Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL)
В редки случаи пациенти получаващи ACE-инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстран сулфат, получават животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват като временно се прекрати терапията с ACE-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). ACE-инхибиторите трябва да се използват с внимание при алергични пациенти, подложени на десенсибилизация и да се избягват при тези, които получават веномна имунотерапия. Все пак тези реакции могат да се предотвратят чрез временно спиране на ACE-инхибитора, поне 24 часа преди лечението, при пациенти, които изискват едновременно ACE-инхибитор и десенсибилизация.

Чернодробна недостатъчност

В редки случаи ACE-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 ACE-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 проканамид 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 признания 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 популации с хипертония.

Кашлица

Има съобщения за появя 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/Аnestезия

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

АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като те инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значим при пациенти с нормална бъбречна функция. Рискови фактори от хиперкалиемия са бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, хипоалдостеронизъм или интеркурентни явления като дехидратиране, остра сърдечна недостатъчност, метаболитна ацидоза и едновременен прием на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еplerenон, триамтерен или амилорид), ангиотензин-рецепторни блокери, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, или пациенти, които вземат други лекарства свързани с повишено ниво на серумния калий (например хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, също известен като триметоприм/суlfаметоксазол.). Употребата на калиеви добавки, калий-съдържащи диуретици или калий-съдържащи заместители на солта, особено при пациенти с нарушенa бъбречна функция, може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни и понякога фатални аритмии.

Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се използват с внимание при пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, като трябва да се проследява серумния калий и бъбречната функция (вж. 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.

Сакубитрил/валсартан

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



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 повищена 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 повищени нежелани реакции като ангионевротичен едем (ангиоедем).

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съхраняващи заместители на солта.
Въпреки, че серумният калий обикновено остава в нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с периндоприл може да настъпи хиперкалиемия (възможно летална), особено в съчетание с бъбречно увреждане (адитивен хиперкалиемичен ефект).

Калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съхраняващи заместители на солта могат да доведат до значимо повишаване на серумния калий. Трябва да се подхожда с внимание, когато периндоприл се прилага едновременно с други средства, повишаващи серумния калий, като триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик, както амилорид. Следователно, комбинацията на периндоприл с гореспоменатите лекарства не се препоръчва. Ако все пак такава комбинация е показвана, то тя трябва да се използва с внимание и често да се проследява нивото 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)

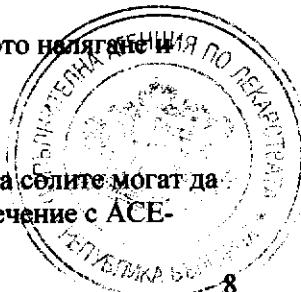
Епидемиологичните проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулини, перорални хипогликемични средства) може да предизвика понижаващ кръвната глукоза ефект с риск от хипогликемия. Това явление е по-вероятно да се прояви през първите седмици от комбинираното 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 ACE-инхибитор, в който случай калий несъхраняващият диуретик трябва да се възстанови впоследствие, така и ACE-инхибиторът да се започне с ниска доза и тя прогресивно да се увеличава.

При лекувана с диуретици застойна сърдечна недостатъчност, ACE-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 ACE-инхибитор.

Калий-съхраняващи диуретици (еплеронон, спиронолактон):

Дози на еплеронон или спиронолактон между 12,5mg и 50 mg за ден и ниски дози на ACE-инхибитори:

При лечение на сърдечна недостатъчност клас II-IV (NYHA) с фракция на изтласкване < 40% и предварително третирана с ACE-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 ≥3 g/ден

Когато ACE-инхибитори се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалцилкова киселина с антивъзпалителна дозировка, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект.

Едновременното приложение на ACE-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 подхождащи хидратирани и трябва да се има предвид проследяване на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

Инхибитори на TOR и рацекадотрил

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

Циклоспорин

Едновременната употреба на ACE инхибитори с циклоспорин може да доведе до хиперкалиемия. Препоръчва се мониториране на серумния калий.

Хепарин

Едновременната употреба на ACE инхибитори с хепарин може да доведе до хиперкалиемия. Препоръчва се мониториране на серумния калий.

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 още повече да понижки кръвното налягане.

Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, сигаглиптин, вилдаглиптин):

Повишен е рисъкът от ангиоедем, поради понижаване активността на дигептидил пептидаза IV (DPP-IV) от глиптин при пациенти, лекувани едновременно с ACE 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/Антисихотици/Аnestетици

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

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да понижат антихипертензивния ефект на ACE-инхибиторите.

Злато

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

Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)

Пациенти със съпътстващо лечение с ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) може да са изложени на повишен рисък от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на ACE-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ACE-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 ACE-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 ACE-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 ACE-инхибитори трябва незабавно да се преустанови, поради възможен рисък от фетотоксичност и ако е подходящо, да започне алтернативна терапия.

Известно е, че терапия с ACE-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 ACE-инхибитор се случи от втория триместър на бременността, препоръчва се изследване с ултразвук на бъбречната функция и черепа. Малки деца, чийто майки са приемали ACE-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

a. 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: замайване, 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 групирание 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 отзува при спиране на лечението (вж. точка 4.4)*, хипонатриемия*.

Нарушения на endокринната система:

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

Психични нарушения:

Нечести: нарушения в настроението или съня, депресия

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие, замайване, световъртеж, парестезия

Нечести: сънливост*, синкоп*

Много редки: объркане



Нарушения на очите:

Чести: зрителни нарушения

Нарушения на ухото и лабиринта:

Чести: шум в ушите

Нарушения на сърцето:

Нечести: палпитации*, тахикардия*

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

Съдови нарушения:

Чести: хипотония и реакции, свързани с хипотония.

Нечести: васкулит*

Редки: зачеряване

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

С неизвестна честота: Феномен на Raynaud

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, пруригус

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

Редки: обостряне на псoriазис

Много редки: еритема мултиформе

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулни крампи

Нечести: артракгия*, 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 и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения

Нечести: гръден 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 събиращи само сериозни нежелани лекарствени реакции. Малък брой пациенти са показвали 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 появя на кашлица, хипотония или други ефекти на неподносимост, 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/риска 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

4.9 Предозиране

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

Препоръчваното 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.

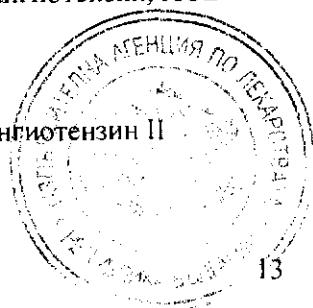
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Агенти, действащи върху системата ренин-ангиотензин, ACE-инхибитори, обикновени; ATC код: C09A A04

Механизъм на действие

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



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

Фармакодинамични ефекти

Инхибирането на ACE води до редукция на ангиотензин II в плазмата, което води до повишена активност на плазменния ренин (чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка на освобождаване на ренин) и намалено отделяне на алдостерон. Тъй като ACE дезактивира брадикинин, инхибирането на ACE води също до повищена 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 ACE-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 ACE *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.

Бъбренчият 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 вазодилататорни свойства. Той подобрява еластичността на голямата артерия и намалява съотношението медия/лumen 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 със сърдечна недостатъчност не се свързва с никакво значително понижаване на кръвното налягане в сравнение с плацебо.



Пациенти със стабилна коронарна болест на сърцето

Проучването EUROPA е мултицентрово, международно, рандомизирано, двойносляло, 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 признания на сърдечна недостатъчност.

Общо 90% от пациентите са имали предшестващ инфаркт на миокарда и/или предшестваща 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-съдови смъртност, нефатален инфаркт на миокарда и/или сърдчен 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 предшестващ 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 мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбречите 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. Коригирането 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. Количество 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 пълхове 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 пълхове, мишки, зайци и маймуни) не показват признания 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 пълхове.

Не се наблюдава карциногенност при дългосрочни проучвания с пълхове 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 Дани 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: 20090314

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

