

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПРЕСТАРИУМ 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
PRESTARUM 10 mg orodispersible tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Периндоприл аргинин (Perindopril arginine)

Една таблетка, диспергираща се в устата съдържа 6,790 mg периндоприл (perindopril), съответстващи на 10 mg периндоприл аргинин (perindopril arginine).

Помощни вещества с известно действие: 125.46 mg лактоза, 0,4 mg аспартам.  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата.  
Бяла, кръгла таблетка.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Хипертония

Лечение на хипертония

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

Намаление на риска от сърдечно-съдови инциденти при пациенти с преживян миокарден инфаркт и/или реваскуларизация.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Дозата трябва да се индивидуализира според състоянието на пациента (вж. точка 4.4) и повлияването на кръвното налягане.

#### Хипертония:

ПРЕСТАРИУМ може да се прилага самостоятелно или в комбинация с други групи антихипертензивни медикаменти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Препоръчителната начална доза е 5 mg и се приема веднъж дневно сутрин.

При пациенти с висока активност на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (по-конкретно, реновазална хипертония, нарушения на водно-солевия баланс и/или дехидратация, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) може да се наблюдава прекомерно спадане на кръвното налягане след приема на първоначалната доза. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 2,5 mg като началните етапи на лечението трябва да се извършват под медицински контрол.

След едномесечно лечение дозата може да се увеличи до 10 mg веднъж дневно.

След началото на терапията с ПРЕСТАРИУМ може да се появи симптоматична хипотония; това е вероятно при пациенти, които приемат успоредно диуретици. По тази причина се препоръчва при тях лечението да се извършва с повишено внимание, тъй като такива пациенти могат да имат нарушения на водно-солевия баланс и/или дехидратация.

Ако е възможно, диуретикът трябва да се спре 2 до 3 дни преди началото на терапията с ПРЕСТАРИУМ (вж. точка 4.4).

При хипертоници, при които е невъзможно спиране на диуретика, терапията с ПРЕСТАРИУМ трябва да започне с доза от 2,5 mg. Трябва да се контролира бъбречната функция и серумните стойности на калия. След това дозата на ПРЕСТАРИУМ трябва да се коригира според повлияването на кръвното налягане. Ако е необходимо, приемането на диуретик може да се поднови.

При пациенти в напреднала възраст лечението трябва да започне с доза от 2,5 mg, която може да бъде постепенно увеличена до 5 mg след един месец и след това до 10 mg, ако е необходимо, в зависимост от бъбречната функция (вж. таблицата по-долу).

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

ПРЕСТАРИУМ трябва да се започне в доза от 5 mg веднъж дневно в продължение на 2 седмици, след това да се увеличи до 10 mg веднъж дневно, в зависимост от бъбречната функция и при положение, че дозата 5 mg се понася добре.

При по-възрастни пациенти трябва да се приемат 2,5 mg веднъж дневно в продължение на 1 седмица, следващата седмица – 5 mg веднъж дневно, преди увеличаване на дозата до 10 mg веднъж дневно, в зависимост от бъбречната функция (виж таблица 1 “Корекция на дозата при нарушена бъбречна функция”). Дозата трябва да се увеличи само ако предишната по-ниска доза се понася добре.

#### *Специални популации*

##### Пациенти с бъбречно увреждане:

При пациенти с нарушена бъбречна функция дозата трябва да се съобрази с посочените в таблица 1 по-долу стойности на креатининовия клирънс:

Таблица 1: корекция на дозата при увредена бъбречна функция

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчителна доза
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg дневно
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg дневно
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg през ден
Пациенти на хемодиализа*	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg в деня за диализа

\*Диализният клирънс на периндоприлат е 70 ml/min. Пациенти на хемодиализа трябва да приемат дозата след диализата.

##### Пациенти с чернодробни увреждания:

При пациенти с чернодробни увреждания не се налага корекция на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2)

#### *Педиатрична популация*

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

Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръка за дозировката не може да бъде дадена.

По тази причина не се препоръчва използване при деца и подрастващи.

#### Начин на приложение

За перорално приложение

Препоръчва се ПРЕСТАРИУМ да се приема веднъж дневно сутрин преди хранене.

Таблетката трябва да се постави на езика, за да се разпадне и да се преглътне със слюнка.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към друг АСЕ-инхибитор;
  - Анамнестични данни за ангиоедем, свързан с предшестваща терапия с АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.4);
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4. и 4.6);
- Едновременната употреба на ПРЕСТАРИУМ с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1),
- Едновременната употреба при лечение със сакубитрил/валсартан, ПРЕСТАРИУМ не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5);
- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5);
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

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

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

Ако през първия месец от лечението с периндоприл възникне симптоматика на нестабилна ангина пекторис (силна или не), трябва да се извърши внимателна оценка на съотношението полза/риск преди лечението да бъде продължено.

##### Хипотония

АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат спадане на кръвното налягане. Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с хипертония без усложнения и е по-вероятно да се появи при дехидратирани пациенти, напр. чрез диуретици, ограничен прием на трапезна сол, диализа, диария или повръщане, или които страдат от тежка ренинозависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност с или без придружаваща бъбречна недостатъчност е била наблюдавана симптоматична хипотония. Това е най-вероятно да се наблюдава при пациенти с по-изразени степени на сърдечната недостатъчност, което рефлектира в използването на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или нарушена бъбречна функция. При пациенти, изложени на повишен риск от симптоматична хипотония, трябва да се извършва строг контрол по време на началото на терапията и коригирането на дозите (вж. точки 4.2 и 4.8). Същите съображения важат за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното спадане на кръвното налягане би могло да има за резултат инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

При появяване на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение по гръб и, ако е необходимо, трябва да се приложи интравенозно инфузия от натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%) разтвор. Една

преходна хипотензивна реакция не е противопоказание за по-нататъшно приемане на съответните дози, чийто прием обикновено може да продължи без проблеми след повишаване на кръвното налягане вследствие на увеличения обем.

При някои пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, вследствие на употребата на ПРЕСТАРИУМ може да се появи допълнително понижаване на системното кръвно налягане. Това е очакван ефект и обикновено не представлява основание за прекратяване на лечението. Ако хипотонията прерасне в симптоматична такава, може да се наложи намаляване на дозата или прекратяване на приема на ПРЕСТАРИУМ.

#### Стеноза на аортната и митралната клапа/хипертрофична кардиомиопатия:

Както и останалите АСЕ-инхибитори, ПРЕСТАРИУМ трябва да се назначава с повишено внимание на пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изходящия поток от лявата камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

#### Бъбречно увреждане:

В случаи с бъбречни увреждания (креатининов клирънс < 60 ml/min), първоначалната доза на периндоприл трябва да се пригоди съгласно креатининовия клирънс на пациента (вж. точка 4.2), а след това дозата се определя като функция на повлияването на пациента от лечението. При тези пациенти част от обичайната медицинска практика е рутинното проследяване на калия и креатинина (вж. точка 4.8).

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност развитието на хипотония след започване на терапия с АСЕ-инхибитори може да доведе до допълнително увреждане на бъбречната функция. В тази ситуация има съобщения за възникване на остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.

При някои пациенти с двустранна стеноза на артерия реналис или стеноза на артерията към един бъбрек, които са били лекувани с АСЕ-инхибитори, са наблюдавани повишени стойности на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено претърпяващи обратно развитие след прекратяване на терапията. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. При наличие в допълнение на реновасална хипертония съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне при строг медицински контрол с ниски дози и тяхното внимателно титриране. Тъй като лечението с диуретици може да представлява допринасящ фактор за горепосоченото, прилагането на диуретиците трябва да се прекрати и в течение на първите седмици на терапията с ПРЕСТАРИУМ трябва да се проследи бъбречната функция.

При някои пациенти с хипертония без прояви на съществуващо бъбречно съдово заболяване се наблюдава повишение на стойностите на кръвната урея и серумния креатинин, което обикновено е незначително и бързопреходно, особено когато ПРЕСТАРИУМ се прилага едновременно с диуретик. Това е по-вероятно да се появи при пациенти с предварително съществуващо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаляване на дозата и/или прекратяване на диуретика и/или ПРЕСТАРИУМ.

#### Пациенти на хемодиализа:

При пациенти, диализирани с мембрани с висока скорост на потока (high flux) и едновременно лекувани с АСЕ-инхибитор, се съобщава за възникване на анафилактични реакции. При такива пациенти трябва да се разгледа използването на различен вид диализна мембрана или антихипертензивен агент от различен клас.

#### Бъбречна трансплантация:

Няма натрупан опит относно прилагането на ПРЕСТАРИУМ при пациенти с наскоро извършена бъбречна трансплантация.

#### Реноваскуларна хипертония:

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

#### Свърхчувствителност/ ангиоедем:

Има съобщения за редки случаи на ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително ПРЕСТАРИУМ (вж. точка 4.8). Това може да се случи във всеки един момент по време на терапията. В такива случаи ПРЕСТАРИУМ се прекратява незабавно и се предприема подходящо проследяване, което продължава до пълното отзвучаване на симптомите. В случаите, когато отокът се ограничи на лицето и устните, състоянието по принцип се овладява без лечение, макар че за облекчаване на симптомите е полезно прилагането на антихистаминови препарати.

Ангиоедем, свързан с оток на ларинкса може да има фатален изход. В случаите, при които има ангажиране на езика, глотиса или ларинкса, което е вероятно да причини обструкция на въздушните пътища, незабавно трябва да се започне спешно лечение. То може да включва прилагане на адреналин и/или поддържане на проходимост на въздушните пътища. Пациентът се подлага на строг медицински контрол до пълното и трайно отзвучаване на симптомите.

Пациенти с анамнеза на ангиоедем, несвързан с терапията с АСЕ-инхибитор, може да са изложени на повишен риск от ангиоедем в процеса на приемане на АСЕ-инхибитора (вж. 4.3).

Има редки съобщения за чревен ангионевротичен оток при пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори. Тези пациенти са се представили с коремна болка (с или без гадене или повръщане); в някои случаи не е имало предшестваш ангионевротичен оток на лицето, а C-1 естеразата е била в нормални стойности. Ангионевротичният оток е бил диагностициран чрез процедури, включително абдоминална компютърна томография или ултразвук, или по време на операция, а симптоматиката е преминавала след спиране на АСЕ-инхибитора. Чревният ангионевротичен оток трябва да бъде включен в диференциалната диагноза на приемащи АСЕ-инхибитори пациенти, представящи се с болка в корема.

Комбинирането на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради увеличен риск от ангиоедем (вж.точка 4.3). Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза от лечението с периндоприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан е прекратено, лечението с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза сакубитрил/валсартан (вж.точки 4.3 и 4.5). Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с NER инхибитори (напр. рацекадотрил), mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. подуване на дихателните пътища или езика, със или без нарушено дишане) (вж. точка 4.5).Трябва да се подхожда с повишено внимание когато се започва рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

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

В редки случаи при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат, са наблюдавани животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез временно прекратяване на терапията с АСЕ-инхибитор преди всяка афереза.

#### Анафилактични реакции по време на десенсибилизация:

При пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори по време на лечение за десенсибилизация (напр. отрова на хименоптера), са наблюдавани анафилактоидни реакции. При същите пациенти посочените реакции са били избегнати чрез временно прекратяване на приема на АСЕ-инхибиторите, но те са се появявали отново при невнимание при повторното натоварване.

#### Чернодробна недостатъчност:

В редки случаи АСЕ-инхибиторите са били свързвани със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром е неясен. При пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори, при които се развива жълтеница или изразено повишаване на стойностите на чернодробните ензими, АСЕ-инхибитора трябва да се прекрати и тяхното състояние трябва да се проследи по надлежен начин от лекар (вж. точка 4.8).

#### Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия:

При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, са наблюдавани неутропения/ агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция без други усложняващи фактори неутропения се появява рядко. Периндоприл трябва да се използва с изключително внимание от пациенти с колагенни съдови заболявания, на имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено в случаи, когато съществува предварително установена увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в няколко случая не са повлияни от интензивна антибиотична терапия. Ако на такива пациенти се назначи периндоприл, се препоръчва редовно проследяване на левкограмата и пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават за всякакви признаци на инфекция (например възпалено гърло, температура).

#### Расова принадлежност:

Относителният дял на случаите на ангиоедем, причинен от АСЕ-инхибитори, е по-висок при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи пациенти.

Подобно на останалите АСЕ-инхибитори, периндоприл може да бъде по-малко ефективен за намаляване на кръвното налягане при чернокожи, отколкото при не чернокожи, вероятно поради преобладаването на по-ниски ренинови нива сред чернокожата популация от хипертоници.

#### Кашлица:

Има съобщения за появяване на кашлица при използване на АСЕ-инхибитори. Обикновено кашлицата е непродуктивна, персистираща и отзвучава след прекратяване на лечението. Като част от диференциалната диагноза на кашлицата трябва да се разглежда кашлицата, индуцирана от АСЕ-инхибитори.

#### Хирургични интервенции/ анестезия:

При пациенти, подлагани на големи хирургични интервенции, или по време на анестезия с агенти, предизвикващи хипотония, ПРЕСТАРИУМ може да блокира образуването на ангиотензин II, получен вследствие на компенсаторно освобождаване на ренин. Лечението трябва да се прекрати един ден преди операцията. Ако се появи хипотония, за която се прецени, че се дължи на този механизъм, тя може да се коригира чрез обемно заместване посредством вливания.

#### Хиперкалиемия:

Повишавания на серумния калий се наблюдават при някои пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори, включително периндоприл. АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Обикновено ефекта не е значим при пациенти с нормална бъбречна функция. Рисковите фактори за развитието на хиперкалиемия включват пациенти с бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, напреднала възраст (> 70 години), захарен диабет,

вметнатите събития, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-спестяващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или пациенти приемащи други лекарства, свързани с повишавания на серумния калий (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен още като триметоприм/сулфаметоксазол) и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин рецепторни блокери. Употребата на калиеви добавки, калий-спестяващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, могат да доведат до значимо повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Калий съхраняващите диуретици и ангиотензин рецепторните блокери трябва да се използват с внимание при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, и серумния калий и бъбречната функция трябва да се наблюдават. Ако едновременната употреба на гореспоменатите вещества се счита за подходяща, те трябва да бъдат използвани с повишено внимание и при често контролиране на серумния калий (вж. точка 4.5).

#### Диабетици:

През първия месец от лечението с АСЕ-инхибитори на диабетици, които приемат антидиабетни препарати перорално или инсулин, трябва да се извършва редовен контрол на гликемията (вж. точка 4.5).

#### Литий:

Комбинирането на литий с периндоприл по принцип не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### Калий съхраняващи лекарства, калиеви добавки или съдържащи калий заместители на трапезна сол:

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

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

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

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, 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.

#### Първичен алдостеронизъм:

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

#### Бременност:

АСЕ инхибитори не трябва да се започват по време на бременност. Освен когато продължаването на АСЕ инхибиторното лечение се счита за съществено, пациенти планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност на употреба при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е необходимо да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### Помощни вещества:

Поради наличието на лактоза, пациенти, имащи редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, глюкозо-галактоза малабсорбция или общ лактазен дефицит, не трябва да приемат това лекарство.

Съдържа източник фенилаланин. Може да бъде вреден за хора с фенилкетонурия.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

#### **Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем**

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4). Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза от терапията с периндоприл. Лечение с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след приема на последната доза от сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

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

#### **Лекарствени продукти предизвикващи хиперкалиемия**

Въпреки, че серумния калий обикновено остава в нормални граници, хиперкалиемия може да се появи при някои пациенти, лекувани с ПРЕСТАРИУМ. Някои лекарствени продукти или терапевтични класове могат да повишат случаите на настъпване на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), АСЕ-инхибитори, ангиотензин-II рецепторни антагонисти, НСПВЛ, хепарини, имunosупресивни средства като например циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий съхраняващ диуретик като амилорид. Комбинацията с тези лекарствени продукти повишават риска от хиперкалиемия. Поради това, комбинирането на ПРЕСТАРИУМ с гореспоменатите лекарства не се препоръчва. Ако е предписана едновременна употреба, трябва да се подхожда с внимание и с често проследяване на серумния калий.

#### **Едновременното приложение е противопоказано (вж. точки 4.3 ):**

##### Алискирен:

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

##### Екстракорпорални лечения:

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

#### **Едновременното приложение не се препоръчва(вж. точка 4.4):**

##### Алискирен:

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

#### Едновременно лечение с АСЕ инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери

В литературата се съобщава, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност или диабет с терминално органно увреждане едновременното лечение с АСЕ-инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери е свързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение със самостоятелното приложение на лекарствен продукт, влияещ върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Двойна блокада (напр. чрез комбиниране на АСЕ инхибитор с ангиотензин II рецепторен антагонист) трябва да се ограничи до индивидуално определени случаи при стриктно наблюдение на бъбречната функция, нивата на калия и кръвното налягане.

#### Естрамустин:

Риск от повишаване на нежеланите лекарствени реакции, като например ангионевротичен оток (ангиоедем).

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

Хиперкалиемия (потенциално летална), особено в условията на бъбречно увреждане (адитивни хиперкалиемични ефекти).

По тази причина, комбинирането на периндоприл с горепосочените медикаменти не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако едновременната употреба е въпреки това, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на стойностите на серумния калий. За употребата със спиронолактон при сърдечна недостатъчност, виж по-долу.

#### Литий:

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на лития и токсичност при едновременно приемане на литий и АСЕ-инхибитори. Не се препоръчва едновременното използване на периндоприл и литий, но ако комбинацията се окаже необходима, серумните нива на лития трябва да се проследяват внимателно (вж. точка 4.4).

#### **Едновременно приложение изискващо специално внимание:**

##### Антидиабетни препарати (инсулини, орални хипогликемични средства):

Резултатите от епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни медикаменти (инсулини, орални хипогликемични средства) може да причини по-силен глюкозопонижаващ ефект с риск от хипогликемия. Това явление е по-вероятно да се появи през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

#### Баклофен:

Повишен антихипертензивен ефект. Да се следи кръвното налягане и при необходимост да се коригира дозата на антихипертензивния лекарствен продукт.

#### Незадържащи калий диуретици:

Пациентите на диуретично лечение, особено тези, които имат хиповолемия и/или недостиг на соли, може да изпитат прекомерно намаляване на кръвното налягане след започване на лечението с АСЕ инхибитори.

Вероятността от хипотонични ефекти може да се намали чрез спиране на диуретика, чрез повишаване на обема на течностите или на приема на соли преди започване на лечението с ниски и постепенно нарастващи дози периндоприл.

*При артериална хипертония*, когато диуретичната терапия може да е причинила хипонатриемия и/или хиповолемия, трябва да се предприеме или спиране на диуретика преди започване на лечението с АСЕ-инхибитор, като в такъв случай по-късно може отново да се включи незадържаш калий диуретик, или началното прилагане на АСЕ инхибитора трябва да започва с ниски дози, които постепенно да се увеличават.

*При лекувана с диуретици застойна сърдечна недостатъчност*, започване на лечението с АСЕ инхибитор трябва да става отначало със съвсем ниски дози, възможно след намаляване на дозата на съвместно прилагания незадържаш калий диуретик.

Във всички случаи, бъбречната функция (нивата на креатинина) трябва да се следят през първите няколко седмици от лечението с АСЕ инхибитор.

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

С еплеренон или спиронолактон в дози от 12,5 mg до 50 mg дневно и при ниски дози на АСЕ инхибитори: При лечение на сърдечна недостатъчност от клас III или IV (по NYHA) с фракция на изтласкване <35% и предшестващо лечение с АСЕ инхибитори и бримкови диуретици, има риск от хиперкалиемия, която е потенциално летална, особено при липса на спазване на препоръките за предписване на тази комбинация. Преди започване на комбинацията, трябва да се направят изследвания за изключване на хиперкалиемия и бъбречно увреждане.

Препоръчва се внимателно следене на калиемията и креатинемията - в началото веднъж седмично през първия месец от лечението, а след това - веднъж месечно.

#### Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) включително ацетилсалицилова киселина $\geq 3$ g/дневно:

Когато АСЕ инхибитори се въвеждат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дозировки, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ инхибитори 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 предшестваща бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани и трябва да се предвиди контролиране на бъбречната функция в началото на комбинираното лечение, а след това – периодично.

#### ***Едновременно приложение, изискващо известно внимание***

##### Антихипертензивни средства и вазодилататори:

Едновременното използване на тези средства може да увеличи хипотензивните ефекти на периндоприл. Едновременното приложение с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

##### Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици:

Едновременното използване на някои анестетични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ-инхибиторите може да има за резултат допълнително намаляване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

##### Симпатикомиметици:

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите.

#### Златни препарати:

Има редки съобщения за нитритоидни реакции (симптоматиката включва зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотензия) при пациенти провеждащи лечение с инжекционни златни препарати (натриев ауротиомалат) едновременно с АСЕ инхибитор, включително периндоприл.

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

#### Бременност:

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

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск след АСЕ инхибиторна експозиция през първия триместър на бременността нямат окончателен характер; малко повишаване на риска обаче не може да бъде изключено. Освен когато продължаването на АСЕ инхибиторното лечение се счита за съществено, пациенти планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност на употреба при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е необходимо да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на АСЕ инхибиторна терапия през втория и третия триместър на бременността, предизвиква фетотоксични ефекти при човека (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай на АСЕ инхибиторна експозиция от втория триместър на бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

Бebета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотензия (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Кърмене:

Поради липса на налична информация относно употребата на ПРЕСТАРИУМ по време на кърмене, ПРЕСТАРИУМ не се препоръчва и преминаването към алтернативна терапия, която е с по-добър установен профил на безопасност по време на кърмене е за предпочитане, особено когато се отнася за кърмене на новородено или на преждевременно родено бебе.

#### Фертилитет

Не оказва влияние върху репродуктивната способност и фертилитета.

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

ПРЕСТАРИУМ няма пряко влияние върху способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти могат да настъпят индивидуални реакции, свързани с ниско кръвно налягане, особено в началото на лечението или в комбинация с други антихипертензивни лекарства.

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

- a. Кратко описание на профила на безопасност

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

Най-честите нежелани лекарствени реакции, които се съобщават от клиничните изпитвания и са наблюдавани и при периндоприл са: замайване, главоболие, парестезии, световъртеж, зрителни нарушения, тинитус (шум в ушите), хипотония, кашлица, диспнея, коремни болки, констипация, диария, дисгеузия, диспепсия, гадене, повръщане, пруритус (сърбеж), обрив, мускулни крампи и астения.

б. Таблица на краткото описание на нежеланите лекарствени реакции:

По време на клиничните изпитвания и/или постмаркетингова употреба на периндоприл са наблюдавани следните нежелани реакции, които са категоризирани по честота, както следва:

Много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); не толкова чести (>1/1000, <1/100); редки (>1/10000, <1/1000); много редки (<1/10000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органна класификация по MedDRA	Нежелани реакции	Честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Еозинофилия	Нечести*
	Агранулоцитоза или панцитопения	Много редки
	Понижен хемоглобин, понижен хематокрит	Много редки
	Левкопения/ неутропения	Много редки
	Хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата (G-6PDH) (вж. точка 4.4).	Много редки
	Тромбоцитопения	Много редки
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)	Редки
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5).	Нечести*
	Хиперкалиемия, обратима при спиране на приложението (вж. точка 4.4)	Нечести*
	Хипонатриемия	Нечести*
	Депресия	Нечести*
	Нарушения на настроението	Нечести
	Нарушения на съня	Нечести
<b>Нарушения на нервната система</b>	Замайване	Чести
	Главоболие	Чести
	Парестезия	Чести

<b>Системо-органна класификация по MedDRA</b>	<b>Нежелани реакции</b>	<b>Честота</b>
	Вертиго	Чести
	Сънливост	Нечести*
	Синкоп	Нечести*
	Обърканост	Много редки
<b>Нарушения на очите</b>	Нарушение на зрението	Чести
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	Тинитус	Чести
<b>Сърдечни нарушения</b>	Сърцебиене	Нечести*
	Тахикардия	Нечести*
	Стенокардия (вж. точка 4.4)	Много редки
	Аритмия	Много редки
	Миокарден инфаркт, вероятно вторичен в резултат от прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки
	Феномен на Рейно	С неизвестна честота
<b>Съдови нарушения</b>	Хипотония (и ефекти, свързани с хипотонията)	Чести
	Васкулит	Нечести*
	Зачервяване	Редки*
	Инсулт, вероятно вторичен в резултат от прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Кашлица	Чести
	Диспнея	Чести
	Бронхоспазъм	Нечести
	Еозинофилна пневмония	Много редки
	Ринит	Много редки
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Коремни болки	Чести
	Констипация	Чести
	Диария	Чести
	Дисгеузия	Чести

Системо-органна класификация по MedDRA	Нежелани реакции	Честота
	Диспепсия	Чести
	Гадене	Чести
	Повръщане	Чести
	Суша уста	Нечести
	Панкреатит	Много редки
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	Хепатит - цитолитичен или холестатичен (вж. точка 4.4)	Много редки
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Пруритус	Чести
	Обрив	Чести
	Уртикария (вж. точка 4.4)	Нечести
	Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4)	Нечести
	Реакции на фотосензибилизация	Нечести*
	Пемфигоид	Нечести*
	Хиперхидроза	Нечести
	Влошаване на псориазис	Редки*
	Еритема мултиформе	Много редки
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Мускулни крампи	Чести
	Артралгия	Нечести*
	Миалгия	Нечести *
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	Бъбречна недостатъчност	Нечести
	Остра бъбречна недостатъчност	Редки
	Анурия/олигурия	Редки*
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	Еректилна дисфункция	Нечести
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Астения	Чести
	Гръдна болка	Нечести*
	Обща отпадналост	Нечести*
	Периферен оток	Нечести*
	Пирексия	Нечести*

Системо-органна класификация по MedDRA	Нежелани реакции	Честота
<b>Изследвания</b>	Повишена урея в кръвта	Нечести*
	Повишен креатинин в кръвта	Нечести*
	Повишен билирубин в кръвта	Редки
	Повишени чернодробни ензими	Редки
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Падане	Нечести*

\* Честота е изчислена по данни от клиничните изпитвания за нежелани реакции, отчетени по спонтанните съобщения

#### Клинични проучвания:

По време на периода на рандомизиране на пациентите в проучването EUROPA, са проследявани само сериозните нежелани събития. Няколко пациенти са имали сериозни нежелани събития: съответно 16 (0,3%) от 6 122 пациенти, получаващи периндоприл, и 12 (0,2%) от 6 107, получаващи плацебо. В групата на пациентите, получаващи периндоприл, хипотония е наблюдавана при 6 пациенти, ангиоедем при 3 пациенти и внезапен сърдечен арест при 1 пациент. Повече пациенти са отпаднали от проучването поради кашлица, хипотония или друг вид непоносимост в групата, лекувани с периндоприл отколкото в групата, лекувани с плацебо: 6% (n = 366) спрямо съответно 2,1% (n = 129).

#### 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 национална система за съобщаване или на:

#### **България**

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

Ул. „Дамян Груев“ № 8

1303, гр. София

Тел.: +359 2 8903 417

уебсайт: www.bda.bg

#### **4.9 Предозиране**

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

Препоръчаното лечение на предозирането е интравенозна инфузия на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в положение за лечение на шок. Ако е на разположение, може също да се разгледа лечение с инфузия на ангиотензин II и/или катехоламини

интравенозно. Периндоприл може да се отстрани от общото кръвообращение чрез хемодиализа. (вж. точка 4.4). За брадикардия, резистентна на лечение, е показана терапия с пейсмейкър. Непрекъснато трябва да се проследяват жизнените показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори, обикновени, АТС код: С09А А04

#### 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 конверсия на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II, както и отговарящ за разпадането на вазодилататора брадикинин на неактивен хектапептид. Инхибицията на АСЕ има за резултат редукция на ангиотензин II в плазмата, което води до увеличена плазмена ренинова активност (чрез инхибиция на отрицателната обратна връзка за освобождаване на ренин) и намалена секреция на алдостерон. Тъй като АСЕ инактивира брадикинина, неговата инхибиция има за резултат повишаване на активността на циркулиращите и локални каликреин-кининови системи (и по този начин също така активиране на простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за понижаващото кръвното налягане действие на АСЕ-инхибиторите и отчасти да е отговорен за техните странични ефекти (напр. кашлица).

Периндоприл действа чрез своя активен метаболит периндоприлат. Другите метаболити не показват инхибиция на АСЕ активността *in vitro*.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Хипертония:

Периндоприл е активен при всички степени на хипертонията: лека, умерена, тежка; наблюдава се понижаване на стойностите на систоличното и диастоличното кръвно налягане както в легнало положение по гръб, така и в изправено положение.

Периндоприл намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижаване на кръвното налягане. Вследствие на това се увеличава периферния кръвоток, без ефект върху сърдечната честота.

Като правило се увеличава бъбречният кръвоток, докато скоростта на гломеруларна филтрация (СГФ) обикновено остава непроменена.

Антихипертензивната активност е максимална между 4 и 6 ч. след прием на единична доза и продължава поне в течение на 24 ч.: 87-100% от ефектите попадат в междупиковите сектори.

Спадът на кръвното налягане настъпва бързо. При повлияващи се пациенти, нормализация се постига в рамките на 1 месец и персистира без появяване на тахифилаксия.

Спирането на лечението не води до rebound ефект.

Периндоприл намалява левокамерната хипертрофия.

Доказано е, че при хора периндоприл демонстрира съдоразширяващи свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и намалява отношението медия: лумен на малките артерии.

Спомагателна терапия с тиазиден диуретик води до синергизъм от адитивен тип. Комбинацията от АСЕ-инхибитор и тиазид също намалява риска от хипокалиемия, предизвикана от диуретичното лечение.

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

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

Дванадесет хиляди двеста и осемнадесет (12,218) пациенти на възраст над 18 години са били рандомизирани на 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентно на 10 mg периндоприл аргинин) (n = 6,110) или плацебо (n = 6,108).

Популацията, включена в проучването, е била с доказана коронарна болест на сърцето без клинични признаци за сърдечна недостатъчност. Общо 90% от пациентите са имали предшестващи миокарден инфаркт и/или реваascularизация. Медикаментозната терапия в проучването е била добавена на фона на конвенционална терапия, включваща антиагреганти, липидо-понижаващи медикаменти и бета-блокери. Основния критерий за ефективност е бил комбинацията от сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт, и/или сърдечен арест с успешна ресусцитация. Лечението с 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентно на 10 mg периндоприл аргинин) веднъж дневно е довело до значително абсолютно намаление на първичната крайна цел с 1,9% (релативно намаление на риска с 20%, 95% CI [9,4; 28,6] –  $p < 0,001$ ).

При пациентите с предшестващ миокарден инфаркт и/или реваascularизация, абсолютното намаление на риска е било 2,2%, съответстващо на релативно намаление на риска с 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] –  $p < 0,001$ ) по отношение на първичната крайна цел в сравнение с плацебо.

#### Педиатрична употреба:

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

В открито, несравнително клинично проучване при 62 деца с хипертония на възраст от 2 до 15 години със степен на гломеруларна филтрация  $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , пациентите са получили периндоприл със средна доза от 0,07 mg/kg. Дозата е била индивидуализирана в зависимост от пациентския профил и отговора на кръвното налягане до максимална доза от 0,135 mg/kg/ден.

59 пациенти са завършили тримесечния период и 36 пациенти са завършили удължения период на проучването, т.е. били са проследявани най-малко 24 месеца (средна продължителност на проучването: 44 месеца).

Систолното и диастолното кръвно налягане остава стабилно от включването до последната оценка при пациенти, лекувани преди това с други антихипертензивни лекарства, и е намалало при наивни пациенти.

Повече от 75% от децата са имали систолно и диастолно кръвно налягане под 95ти перцентил при тяхното последно оценяване.

Безопасността е била задоволителна и съвместима с познатия профил на безопасност на периндоприл.

Данни от клиничните проучвания за двойната блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS):

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

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

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им

фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

АСЕ 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 АСЕ 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 приемане периндоприл се резорбира бързо и пикови концентрации в плазмата се достигат в рамките на 1 ч. Плазменният полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

Периндоприл е лекарствен предшественик. 27% от приложената доза периндоприл достига кръвообръщението под формата на активния метаболит периндоприлат.

В допълнение към активния периндоприлат, периндоприл се разгражда на още 5 метаболити, всичките неактивни. Пикова плазмена концентрация на периндоприлат се постига в рамките на 3 до 4 ч.

Тъй като приемът на храна намалява конверсията в периндоприлат и следователно - бионаличността, периндоприл аргинин трябва да се прилага перорално като единична дневна доза сутрин на гладно.

Демонстрирана е линейна зависимост между дозата периндоприл и плазмената ѝ експонация.

### Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 0.2 l/kg за несвързан периндоприлат. Свързването на периндоприлат с плазмените белтъци е 20% главно с ангиотензин конвертиращия ензим, но е зависимо от концентрацията.

### Елиминиране

Периндоприлат се отделя в урината и полуживота на несвързаната фракция е приблизително 17 ч., което има за резултат постигане на „steady state” след 4 дни.

### Специални популации

Елиминирането на периндоприлат намалява при хора в напреднала възраст и също така при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност. При бъбречна недостатъчност е желателна корекция на дозата в зависимост от степента на увреждането (креатининовия клирънс).

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

Кинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цироза: хепаталният клирънс на молекулата-майка се редуцира наполовина. Количеството образуван периндоприлат обаче не намалява и по тази причина не се налага корекция на дозата (вж. точка 4.2 и 4.4.).

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучване на хронична токсичност след приложение перорално (върху плъхове и маймуни) прицелните органи са бъбреците. Настъпили са увреждания с обратим характер.

В проучванията *in vitro* или *in vivo* не се наблюдава мутагенност.

В проучвания за репродуктивна токсичност (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не са установени признаци за ембриотоксичност или тератогенност. За инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, обаче, като група е било показано, че индуцират неблагоприятни ефекти върху късното фетално развитие, имащи за резултат фетална смърт и конгенитални ефекти при гризачи и зайци: бъбречни лезии и увеличена перипостнатална смъртност. Фертилитетът не е бил нарушен нито при мъжките, нито при женските плъхове.

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Магнезиев стеарат (E470B)

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Капки изсушено нишесте от лактоза, съдържащо (лактоза монохидрат 85%, царевично нишесте 15%)

Аспартам (E951)

Ацесулфам калий (E950)

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

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

Дръжте опаковката за таблетки плътно затворена, за да предпазите от влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

5, 10, 14, 20, 30 или 50 таблетки в полипропиленов таблетен контейнер снабден с ограничител от полиетилен с ниска плътност и запушалка от полиетилен с ниска плътност, съдържащ бял силициев изсушаващ гел.

Големина на опаковките: 1 x 5, 1 x 10, 1 x 14, 1 x 20, 1 x 30 или 1 x 50 таблетки

2 x 30 или 2 x 50 таблетки

3 x 30 таблетки

4 x 30 таблетки

10 x 50 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

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

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Франция

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**  
20090600

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**  
17. 12. 2009  
21.03.2016

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 09/2022 г.**