КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20080180
Разрешение № 8054 / 09. 03. 2010
Одобрение № ...../.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PRINDEX 8 mg tablets
ПРИНДЕКС 8 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Prindex 8 mg:
Всяка таблетка съдържа 8 mg трет-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*), еквивалентен на 6.676 mg периндоприл.
Помощни вещества: 125.56 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки
Бели, кръгли, биконвексни таблетки с гравиран надпис 'PP' от едната страна и '8' от другата.

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

Препоръчва се Prindex да се приема веднъж дневно, сутрин на гладно.
Дозата трябва да се индивидуализира според състоянието на пациента (вж. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба) и повлияването на кръвното налягане.

Хипертония
Prindex може да се прилага самостоятелно или в комбинация с други групи антихипертензивни медикаменти.
Препоръчителната начална доза е 4 mg, приета еднократно дневно сутрин.
При пациенти с висока активност на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (конкретно, реновазална хипертония, нарушения на водно-солевия баланс и/или дехидратация, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония), след приема на първата доза може да се наблюдава рязко понижаване на кръвното налягане. При такива пациенти

се препоръчва начална доза от 2 mg, като началните етапи на лечението трябва да се извършват под медицински контрол.
След едномесечно лечение дозата може да се увеличи до 8 mg веднъж дневно.
След началото на терапията с Prindex може да се появи симптоматична хипотония; това е по-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, диуретичното лечение трябва да се спре 2-3 дни преди началото на терапията с Prindex (вж. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).
При хипертоници, при които е невъзможно спиране на диуретика, терапията с Prindex трябва да започне с доза от 2 mg. Трябва да се контролират бъбречната функция и серумните стойности на калия. След това дозата на Prindex трябва да се коригира според повлияването на кръвното налягане. Ако е необходимо, диуретичната терапия може да се поднови.
При пациенти в напреднала възраст лечението трябва да започне с доза от 2 mg, която постепенно може да бъде увеличена до 4 mg след един месец и до 8 mg в последствие, ако е необходимо и в зависимост от бъбречната функция (вж. таблицата по-долу).

Стабилна форма на коронарна болест на сърцето
Препоръчителната дневна доза е 4 mg веднъж дневно в продължение на 2 седмици, като тя може да бъде увеличена до 8 mg веднъж дневно, в зависимост от бъбречната функция и при положение, че дозата от 4 mg се понася добре.
При пациенти в напреднала възраст, Prindex трябва да се приема в доза 2 mg веднъж дневно в продължение на една седмица, след това 4 mg веднъж дневно една седмица, преди увеличаване на дозата до 8 mg веднъж дневно, в зависимост от бъбречната функция (вж таблица 1 "Корекция на дозата при нарушена бъбречна функция"). Дозата трябва да се увеличава, само ако предишната по-ниска доза се понася добре.

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

Таблица 1: Корекция на дозата при увредена бъбречна функция

Креатининов клирънс (ml/min)	препоръчителна доза
Clcr ≥ 60	4 mg дневно
30 < Clcr < 60	2 mg дневно
15 < Clcr < 30	2 mg през ден
Пациенти на хемодиализа*	
Clcr < 15	2 mg в деня за диализа

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

Корекция на дозата при чернодробни увреждания
При пациенти с чернодробни увреждания не се налага корекция на дозата (вж. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и 5.2 Фармакокинетични свойства).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * БЪЛГАРИЯ

Употреба при деца
Не са правени изследвания на ефикасността и безопасността на използването при деца. По тази причина, не се препоръчва използване на този продукт при деца.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към периндоприл, към някое от помощните вещества на продукта или към други АСЕ-инхибитори.
- Анамнеза за ангионевротичен едем, получен при предхождаща терапия с АСЕ-инхибитори.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. 4.6 Бременност и кърмене).

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 (без значение от тежестта), трябва да се извърши внимателна оценка на съотношението полза/риск преди лечението да бъде продължено.

Хипотония
АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат рязко 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. поради диуретична терапия, ограничен прием на трапезна сол, диализа, диария или повръщане, или които страдат от тежка ренин-зависима хипертония (вж. 4.5 Лекарствени и други взаимодействия и 4.8 Нежелани лекарствени реакции). При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, със или без придружаваща бъбречна недостатъчност, е била наблюдавана симптоматична хипотония. Това е най-вероятно да се наблюдава при пациенти с по-напреднала степен на сърдечната недостатъчност, като причина от използването на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или нарушена бъбречна функция. При пациенти с повишен риск от развитие на симптоматична хипотония, трябва да се извършва строг контрол по време на началната на терапия и при коригиране на дозите (вж. 4.2 Дозировка и начин на приложение и 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Същите съображения важат за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното понижаване 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 физиологичен разтвор. Една преходна хипотензивна реакция не е противопоказание за по-нататъшно лечение с продукта, 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 Prindex, 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 Prindex.

Стеноза на аортната и митралната клапа/хипертрофична кардиомиопатия
Както и другите АСЕ-инхибитори, периндоприл трябва да се прилага с внимание при пациенти с митрална клапна стеноза и обструкция на изходния кръвоток на лява камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия..

Нарушена бъбречна функция
В случаите на нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс <60 ml/min), началната доза на периндоприл трябва да се коригира в зависимост от креатининовия клирънс на пациента (вж. таблица 1 в т. 4.2. Дозировка и начин на приложение) и в зависимост от отговора на пациента спрямо лечението. Необходимо е рутинно проследяване на стойностите на калий и креатинин при тези пациенти (вж. т. 4.8. Нежелани лекарствени реакции).
При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, хипотония след началото на лечението с АСЕ-инхибитори може да доведе до по-нататъшно увреждане на бъбречната функция. В такива случаи е докладвана остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.
При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на единствен бъбрек, които са лекувани с АСЕ-инхибитор, са наблюдавани повишени серумна урея и креатинин, обикновено обратимо след прекратяване на лечението. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако е налице и рено-вазална хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започва под медицинско наблюдение, с ниски дози и внимателно титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да бъде допринасящ фактор за изложеното по-горе, то трябва да бъде спряно и бъбречната функция да бъде под наблюдение по време на първите седмици от лечението с периндоприл.
Някои хипертоници с непроявена съществуваща бъбречна съдова болест са развили увеличение на серумните креатинин и урея, обикновено слабо и преходно, особено когато периндоприл е прилаган с диуретик. Това е по-вероятно да настъпи при пациенти със съществуващо бъбречно заболяване. Може да се наложи намаляване на дозата и/или прекъсване на диуретичното лечение и/или на периндоприл.

Пациенти на хемодиализа
При пациенти, диализирани с мембрани с висока пропускливост и едновременно лекувани с АСЕ-инхибитор, се съобщава за възникване на анафилактоидни реакции. При такива пациенти трябва да се обсъди възможността за използване на друг тип диализна мембрана или на антихипертензивен медикамент от друг клас.

Бъбречна трансплантация
Няма натрупан опит относно прилагането на Prindex при пациенти с извършена бъбречна трансплантация.

Свръхчувствителност/Ангиоедем
Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са наблюдавани при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, в това число и с периндоприл (виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Той може да възникне по всяко време на лечението. В тези случаи лечението се преустановява и се прилага подходяща терапия и наблюдение до 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 дихателните 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 поставя на строг медицински контрол до пълното и трайно отзвучаване на симптомите.
Инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим причиняват ангиоедем с по-голяма честота при чернокожи пациенти, отколкото при не чернокожи такива.
Пациенти с анамнеза за 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 Противопоказания).

Анафилактоидни реакции при афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL)
Рядко при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, при провеждане на LDL (low density lipoproteins) афереза с декстран сулфат, могат да възникнат животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции са били избягвани чрез временно прекратяване на терапията с АСЕ-инхибитора преди всяка афереза.

Анафилактични реакции по време на десензибилизация
При пациенти получаващи АСЕ-инхибитори по време на десензибилизираща терапия (напр. hymenoptera venom) могат да се появят анафилактоидни реакции. Тези реакции могат да бъдат избегнати, като терапията с АСЕ-инхибитори временно се прекрати, но те могат повторно да се появят при невнимателно, преждевременно подновяване на лечението.

Чернодробна недостатъчност
Рядко, приложението на АСЕ-инхибитори се асоциира със синдром, чиято първоначална изява е холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна некроза и (понякога) фатален изход. Механизмът на този синдром е неясен. Пациентите, които приемат АСЕ-инхибитори и при които се наблюдава жълтеница или изразено покачване на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на АСЕ-инхибитора и да бъдат проследени от лекар.

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия
Има съобщения за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложнения, неутропения се наблюдава рядко. Периндоприл трябва да се използва изключително внимателно при пациенти страдащи от системни колагенози, провеждащи лечение с имуносупресивни средства, алопуринол или прокаинамид, или при комбиниране на тези усложняващи фактори, особено при наличие на съществуващо увреждане на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в малък процент не се повлияват от интезивна антибиотична терапия. Поради това, ако периндоприл се прилага на такива пациенти, е необходим периодичен контрол на броя на левкоцитите, като пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всеки признак на инфекция.

Расова принадлежност
Чернокожите пациенти са с по-висок риск от развитие на ангиоедем при лечение с АСЕ-инхибитори в сравнение с не-чернокожи.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Както и другите АСЕ-инхибитори, периндоприл може да бъде по-слабо ефективен по отношение на антихипертензивния си ефект при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи. Това вероятно се дължи на факта, че в популацията на чернокожите хипертоници е по-голям процентът на ниско рениновите пациенти.

Кашлица
Има съобщения за кашлица, свързана с лечението с АСЕ-инхибитори. Характерно за кашлицата е, че тя е непродуктивна, продължителна и изчезва след преустановяване на лечението. Терапията с АСЕ-инхибитори трябва винаги да се има предвид в диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургия/анестезия
Възможна е появата на хипотония при пациенти, подлежащи на хирургични интервенции и лекувани с периндоприл. Това се дължи на блокиране на вторичното образуване на ангиотензин II в отговор на компенсаторното освобождаване на ренин по време на големи хирургични операции и/или провеждането на анестезия с медикаменти, които могат да предизвикат хипотония. При настъпила хипотония по този механизъм тя може да се коригира с увеличаване на обема.

Хиперкалиемия
При част от пациентите с хипертония, лекувани с АСЕ-инхибитори може да възникне хиперкалиемия. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, недобре контролиран захарен диабет, едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви продукти и/или калий-съдържащи заместители на готварска сол, или прием на медикаменти, предизвикващи повишаване на серумния калий (напр. хепарин). Ако едновременния прием на горните лекарствени продукти се приеме за подходящ и необходим, необходимо е провеждането на периодичен контрол на серумния калий.

Диабетици
При пациенти, които провеждат лечение с перорални антидиабетични средства или инсулин, трябва да се осъществява редовен гликемичен контрол по време на първия месец от лечението с АСЕ-инхибитор.

Литий
Едновременното приложение на литий и периндоприл по принцип не се препоръчва (вж. т. 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Калий съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на трапезна сол
По принцип не се препоръчва комбиниране на периндоприл и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или съдържащи калий заместители на трапезна сол (вж. 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Бременност
Терапия с АСЕ-инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. При пациентките, при които продължаване на започнатото лечение с АСЕ-инхибитор се смята за наложително е необходимо, при планиране на бременност да се смени антихипертензивната терапия с алтернативна, с установен профил на безопасност по време на бременност. Ако се установи бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва

да се преустанови незабавно, и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение (виж т. 4.3 и 4.6).

Лактоза
Поради наличие на лактоза, този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти с вродена галактоземия, глюкозна или галактозна малабсорбция или лактазен дефицит.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици
При пациенти, приемащи диуретици, особено такива с дехидратация и/или водно-солеви нарушения, може да се наблюдава прекомерно понижаване на кръвното налягане след началото на терапията с АСЕ-инхибитори. Вероятността от хипотензивни ефекти може да се редуцира чрез спиране на диуретика, увеличаване на обема или приема на сол преди началото на терапията с ниски и нарастващи дози периндоприл.

Калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или заместители на готварската сол, съдържащи калий
Въпреки, че серумният калий обикновено остава в нормални граници, хиперкалиемия може да се установи при някои пациенти. Калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевите добавки или съдържащите калий заместители на готварската сол могат да доведат до значимо увеличаване на стойностите на серумния калий. По тази причина, комбинирането на периндоприл с горепосочените медикаменти не се препоръчва (вж. 4.4). Ако едновременната употреба е показана, поради изявена хипокалиемия, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на стойностите на серумния калий.

Литий
Има съобщения за обратимо покачване на серумната калиева концентрация и токсичност по време на едновременното приложение на литий и АСЕ-инхибитори. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да увеличи риска от литиева интоксикация и да усили повишената от АСЕ-инхибиторите литиева токсичност. Употребата на периндоприл едновременно с литий не се препоръчва. Ако все пак комбинирането им се приеме за необходимо, трябва да се извършва внимателно проследяване на серумните нива на лития. (виж т. 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), вкл. ацетил салицилова киселина ≥3 g/ден
Приемането на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите. В допълнение, НСПВС и АСЕ-инхибиторите имат адитивен ефект за повишаване на серумния калий и могат да доведат до влошаване на бъбречната функция. Обикновено тези ефекти са обратими. Рядко може да се появи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция, като например по-възрастни или. дехидратирани пациенти.

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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Антидиабетни продукти
Епидемиологични проучвания установяват, че едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и антидиабетни продукти (инсулин, перорални хипогликемизиращи средства) може да предизвика понижаване на кръвната захар и риск от хипогликемия. Този ефект е по-вероятно да се развие през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

Ацетил салицилова киселина, тромболитици, бета-блокери, нитрати
Периндоприл може да се използва едновременно с ацетилсалицилова киселина, тромболитици, бета-блокери и/или нитрати.

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

Симпатикомиметици
Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивният ефект на АСЕ-инхибиторите.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност
Употребата на АСЕ-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (виж т. 4.4). Употребата на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е противопоказна (виж т. 4.3 и 4.4).
Епидемиологичните данни относно тератогенния риск вследствие приложение на АСЕ-инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни, но все пак не може да се изключи известно повишение на този риск. При пациентките, при които продължаване на започнатото лечение с АСЕ-инхибитор се смята за наложително е необходимо, при планиране на бременност да се смени антихипертензивната терапия с алтернативна, с установен профил на безопасност по време на бременност. Ако се установи бременност, лечението с АСЕ-инхибитор трябва да се преустанови незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение
Приложението на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е свързано с увреждане на плода (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, хипоплазия на черепа) и новороденото (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Виж също т. 5.3). Ако се установи експозиция на АСЕ-инхибитори от началото на втория триместър на бременността, е препоръчително ултразвуково изследване за проследяване на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва стриктно да бъдат проследявани за поява на хипотония (виж също т. 4.3 и 4.4).

Кърмене
Поради това, че няма информация относно използването на Приндекс по време на кърмене, Приндекс не се препоръчва. Предпочита се алтернативно лечение с продукти с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено когато се кърмят новородени или недоносени деца.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При шофиране и работа с машини, трябва да се вземе под внимание възможността за поява на отпадналост и замайване.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани и описани в хода на лечение с периндоприл със съответната честота: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (не може да бъде установена от наличните данни)

Нарушения на кръвта и лимфната система:
Понижаване на хемоглобина и хематокрита, тромбоцитопения, левкопения/неутропения и случаи на агранулоцитоза или панцитопения са били наблюдавани много рядко. Много рядко са били съобщавани случаи на хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата (виж т. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Психични нарушения:
Нечести: разстройства на настроението или съня.

Нарушения на нервната система:
Чести: главоболие, замаяност, световъртеж, парестезии.
Много редки: обърканост.

Нарушения на очите:
Чести: зрителни нарушения.

Нарушения на ухото и лабиринта:
Чести: шум в ушите.

Сърдечно-съдови нарушения:
Чести: хипотония и ефекти, свързани с хипотонията.
Много редки: аритмия, ангина пекторис, миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент, вероятно вторично, поради изразена хипотония при високо рискови пациенти.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:
Чести: кашлица, диспнеа.
Нечести: бронхоспазъм.
Много редки: еозинофилна пневмония, ринит.

Стомашно-чревни нарушения:
Чести: гадене, повръщане, коремна болка, диспепсия, диария, констипация.
Нечести: сухота в устата.
Много редки: панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения:
Много редки: цитолитичен или холестатичен хепатит.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:
Чести: обрив, сърбеж.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нечести: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса, уртикария.
Много редки: еритема мултиформе.

Нарушения на мскулно-скелетната система и съединителната тъкан:
Чести: мускулни крампи.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:
Нечести: нарушена бъбречна функция.
Много редки: остра бъбречна недостатъчност.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:
Нечести: импотентност.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение.
Чести: астения.
Нечести: изпотяване.

Изследвания:
Могат да се появят повишаване на стойностите на кръвната урея и плазмения креатинин, хиперкалиемия, обратима след прекъсване на приема, особено при наличието на бъбречна недостатъчност, тежка сърдечна недостатъчност и реновазална хипертония. Рядко се съобщава за повишени стойности на чернодробните ензими и серумния билирубин.

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 6107, 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 непоносимост, в групата, лекувани с периндоприл, отколкото в групата, лекувани с плацебо, 6% (n = 366) спрямо съответно 2.1% (n = 129).

4.9. Предозиране

Има ограничени данни относно предозирането при хора. Симптомите на предозиране с АСЕ-инхибитори могат да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замайване, неспокойство, кашлица.
Препоръчителното лечение при предозиране включва инфузиране на стандартен физиологичен разтвор. Ако се установи хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение. Терапия с инфузия на ангиотензин II и/или венозни катехоламини, също може да бъде използвана. Периндоприл може да се елиминира чрез хемодиализа (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, Пациенти на хемодиализа). При наличие на медикаментозно резистентна брадикардия е подходящо поставянето на временен пейсмейкър. Необходим е постоянен контрол на виталните показатели, серумните електролити и креатинина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код С 09 АА 04

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 разграждането на вазодилататора брадикинин до 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 ин витро.

Хипертония
Периндоприл е активен при всички степени на хипертония: лека, умерена, тежка; наблюдава се понижаване на стойностите на систолното и диастолното 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 гломерулна 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.
Понижаването 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 ребаунд ефект.
Периндоприл намалява левокамерната хипертрофия.
Доказано е, че при хора периндоприл показва съдоразширяващи свойства. Той подобрява еластичността па големите артерии и намалява отношението медия/лумен на малките артерии.
Спомагателна терапия с тиазиден диуретик води до синергия 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 периндоприл 8 mg (n = 6110) или плацебо (n = 6108).

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 реваскуларизация. Медикаментозната терапия в проучването е била добавена на фона на конвенционална терапия, включваща антиагреганти, липидо-понижаващи медикаменти и бета-блокери.
Основният критерии за ефективност е бил комбинацията от сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт и/или сърдечен арест с успешна ресусцитация. Лечението с периндоприл 8 mg веднъж дневно е довело до значително абсолютно намаление на основната крайна точка с 1.9%, съответстващо на релативно намаление на риска с 20% (95% CI [9.4; 28.6] - p<0.001).
При пациентите с предшестващ миокарден инфаркт и/или реваскуларизация, 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 основната крайна точка, в сравнение с плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорално приемане, периндоприл се резорбира бързо и пикови концентрации се достигат в рамките на 1 ч. Бионаличността му е 65 до 70%.
Около 20% от общото количество абсорбиран периндоприл се конвертира в периндоприлат, неговия активен метаболит. Освен до активния периндоприлат, периндоприл се разгражда до още 5 метаболита, всичките неактивни. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 ч. 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 трябва да се прилага орално като единична дневна доза, сутрин на гладно.
Обемът на разпределение е приблизително 0.2 l/kg за несвързан периндоприлат. Свързването с протеини е слабо (свързването на периндоприлат с ангиотензин конвертиращия ензим е по-малко от 30%), но зависи от концентрацията.
Периндоприлат се отделя в урината и полуживотът на несвързаната фракция е приблизително 3 до 5 ч. Дисоциацията на периндоприлат, свързан с ангиотензин конвертиращия ензим води до "ефективен" елиминационен полуживот от 25 ч., което има за резултат постигане на "steady-state" след 4 дни.
След многократно приложение, не се наблюдава акумулиране на периндоприл.
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 клиърънс).
Диализният клиърънс на периндоприлат е равен на 70 ml/min.
Кинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цироза: хепаталният клиърънс на матерната молекула се редуцира наполовина. Количеството образуван периндоприлат, обаче не намалява и по тази причина не се налага корекция на дозата.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При проучване на хронична токсичност (при плъхове и маймуни) прицелните органи са бъбреците с обратими увреждания.
В проучвания *in vitro* и *in vivo* не се наблюдава мутагенност.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * БЪЛГАРИЯ *

Проучвания за репродуктивна токсичност (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не установяват 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 пери- и постнатална смъртност.
В дългосрочни проучвания върху плъхове и мишки не е установена канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Силициев диоксид, хидрофобен колоиден
Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30^0C.

6.5. Данни за опаковката

Блистери от Al/AL фолио

Брой таблетки в една опаковка: 14, 20, 28, 30, 56 и 60.

Възможно е не всички размери на опаковката да се предлагат на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 14078 Praha 4,
Чешка Република

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

03.09.2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2009