

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PRESTARUM® 4 mg

PRESTARUM® 8 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-8850/16.04.04

654/15.04.04 *Меню*

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

PRESTARUM® 4 mg :

4 mg perindopril терт-бутиламин сол, еквивалентни на 3.338 mg perindopril.

PRESTARUM® 8 mg :

8 mg perindopril терт-бутиламин сол, еквивалентни на 6.676 mg perindopril.

Съдържание на една таблетка:

4 mg perindopril терт-бутиламин сол, еквивалентни на 3.338 mg perindopril.

8 mg perindopril трет-бутиламин сол, еквивалентни на 6.676 mg perindopril.

За помощните вещества вж. точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

PRESTARUM® 4 mg :

Светлозелени делими гравирани таблетки с удължена форма

PRESTARUM® 8 mg :

Зелени, кръгли двойноизпъкнали гравирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 . Показания

PRESTARUM® 4 mg:

- лечение на хипертония
- лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.

PRESTARUM® 8 mg:

- лечение на хипертония



4.2 . Дозировка и начин на приложение

Препоръчва се prestarium® да се приема веднъж дневно сутрин на гладно.

Дозата трябва да се индивидуализира според състоянието на пациента (вж. т. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба) и повлияването на кръвното налягане.

ХИПЕРТОНИЯ

Prestarium® може да се прилага самостоятелно или в комбинация с други групи антихипертензивни медикаменти.

Препоръчителната начална доза е 4 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 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 prestarium® 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, диуретикът трябва да се спре 2 до 3 дни преди началото на терапията с prestarium® (вж. т. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба).

При хипертоници, при които е невъзможно спиране на диуретика, терапията с prestarium® трябва да започне с доза от 2 mg. Трябва да се контролира бъбречната функция и серумните стойности на калия. След това дозата на prestarium® 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 mg, която може да бъде постепенно увеличена до 4 mg след един месец и след това, ако е необходимо, до 8 mg в зависимост от бъбречната функция (вж. таблицата по-долу).

СИМПТОМАТИЧНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Препоръчва се prestarium®, по принцип прилаган успоредно с не задържащ калий диуретик и/или дигоксин и/или бета блокер, да бъде назначаван под строг медицински контрол, с препоръчителна начална доза от 2 mg, приеман сутрин. Тази



доза може да се увеличи с 2 mg след период не по-кратък от 2 седмици до 4 mg веднъж дневно, ако има поносимост. Дозата трябва да се коригира на базата на клиничното повлияване на отделния пациент.

При тежка сърдечна недостатъчност и при други пациенти, за които се смята, че рискът е висок (пациенти с увредена бъбречна функция и тенденция за електролитни нарушения, пациенти, лекувани едновременно с диуретици и/или вазодилататори), лечението трябва да се провежда при внимателен контрол (вж. т. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба).

При пациенти, изложени на висок риск от симптоматична хипотония, напр. пациенти с нарушен водно-волеви баланс с или без хипонатриемия, пациенти с хиповолемия или пациенти, подложени на масивна диуретична терапия тези състояния трябва да се коригират, ако е възможно, преди лечението с *prestarium*[®]. Трябва редовно да се проследяват стойностите на кръвното налягане, бъбречната функция и серумния калий както преди началото на, така и по време на лечението с *prestarium*[®] (вж. т. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба).

КОРЕКЦИЯ НА ДОЗАТА ПРИ УВРЕДЕНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ

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
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg дневно
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg дневно
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg през ден
Пациенти на хемодиализа* $Cl_{CR} < 15$	2 mg в деня за диализа

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

КОРЕКЦИЯ НА ДОЗАТА ПРИ ЧЕРНОДРОБНИ УВРЕЖДЕНИЯ

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

УПОТРЕБА ПРИ ДЕЦА

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



4.3 . Противопоказания

- Свръхчувствителност към perindopril или към някое от помощните вещества или към друг ACE-инхибитор;
- Анамнестични данни за ангиоедем, свързан с предшестваща терапия с ACE-инхибитор;
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. 4.6 *Бременност и кърмене*).

4.4 . Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

ХИПОТОНИЯ

ACE-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. т. 4.5 *Лекарствени и други взаимодействия* и т. 4.8 *Нежелани лекарствени реакции*). 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. т. 4.2 *Дозировка и начин на приложение* и т. 4.8 *Нежелани лекарствени реакции*). 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 физиологичен 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 prestarium® 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 prestarium®.



СТЕНОЗА НА АОРТНАТА И МИТРАЛНАТА КЛАПА/ХИПЕРТРОФИЧНА КАРДИОМИОПАТИЯ

Както и останалите АСЕ-инхибитори, *prestarium*[®] 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.

БЪБРЕЧНИ УВРЕЖДАНЯ

В случаи с бъбречни увреждания (креатининов клирънс < 60 ml/min), първоначалната доза на *perindopril* трябва да се намали съгласно креатининовия клирънс на пациента (вж. т. 4.2 Дозировка и начин на приложение), 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. т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

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 реновазална 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 първата седмица на терапията с *prestarium*[®] 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 бързо преходно, особено когато *prestarium*[®] 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 *prestarium*[®].

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 анафилактикоидни 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 *prestarium*[®] при пациенти с извършена бъбречна трансплантация.

СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ/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 *prestarium*[®] (вж. т. 4.8 *Нежелани лекарствени реакции*). Това може да се случи във всеки един момент по време на терапията. В такива случаи *prestarium*[®] 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.

Инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим причиняват ангиоедем с по-голяма честота при чернокожи пациенти, отколкото при не чернокожи такива.

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. т. 4.3 *Противопоказания*).

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 живото-застрашаващи анафилактични 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 анафилактични 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. т. 4.8 *Нежелани лекарствени реакции*).

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. Perindopril 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 повлияли от интензивна антибиотична терапия. Ако на такива пациенти се назначи perindopril, се препоръчва редовно проследяване на левкограмата и пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават за всякакви признаци на инфекция.

РАСОВА ПРИНАДЛЕЖНОСТ

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

Подобно на останалите АСЕ-инхибитори, perindopril може да бъде по-малко ефективен за намаляване на кръвното налягане при чернокожи, отколкото при не чернокожи, вероятно поради по-високата болестност от артериална хипертония и състояние на нисък ренин 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 на АСЕ-инхибитори.

ХИРУРГИЧНИ ИНТЕРВЕНЦИИ/АНЕСТЕЗИЯ

При пациенти, подлагани на големи хирургични интервенции или по време на анестезия с агенти, предизвикващи хипотония, prestarium® 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 увеличаване на обема.

ХИПЕРКАЛИЕМИЯ

При някои пациенти, лекувани с ACE-инхибитори, включително perindopril, са наблюдавани повишени стойности на серумния калий. Пациентите, изложени на риск от развитие на хиперкалиемия, включват пациенти с бъбречна недостатъчност, неконтролиран захарен диабет, или такива, приемащи калий съхраняващи диуретици, калиеви добавки или съдържащи калий заместители на трапезна сол; или такива пациенти, приемащи други медикаменти, свързани с повишаване на серумните нива на калия (напр. хепарин). Редовно проследяване на серумния калий се препоръчва, ако успоредното използване на горепосочените агенти се сметне за подходящо.

ДИАБЕТИЦИ

През първия месец от лечението с ACE-инхибитори на диабетици, които приемат антидиабетни препарати перорално или инсулин, трябва да се извършва редовен контрол на гликемията (вж. т. 4.5 *Лекарствени и други взаимодействия, Антидиабетни средства*).

ЛИТИЙ

Комбинирането на литий с perindopril по принцип не се препоръчва (вж. т. 4.5 *Лекарствени и други взаимодействия*).

КАЛИЙ СЪХРАНЯВАЩИ ДИУРЕТИЦИ, КАЛИЕВИ ДОБАВКИ ИЛИ СЪДЪРЖАЩИ КАЛИЙ ЗАМЕСТИТЕЛИ НА ТРАПЕЗНА СОЛ

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

БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

(вж. т. 4.3 *Противопоказания* и т. 4.6 *Бременност и кърмене*)

4.5 . Лекарствени и други взаимодействия

ДИУРЕТИЦИ



При пациенти, приемащи диуретици, особено пациенти с дехидратация и/или водно-солеви нарушения, може да се наблюдава прекомерно намаляване 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 perindopril.

КАЛИЙ СЪХРАНЯВАЩИ ДИУРЕТИЦИ, КАЛИЕВИ ДОБАВКИ ИЛИ СЪДЪРЖАЩИ КАЛИЙ ЗАМЕСТИТЕЛИ НА ТРАПЕЗНА СОЛ

Макар че серумния калий обикновено остава в нормални граници, при някои пациенти, лекувани с perindopril може да се появи хиперкалиемия. Калий съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевите добавки или съдържащите калий заместители на трапезна сол могат да доведат до значимо увеличаване на стойностите на серумния калий. По тази причина комбинирането на perindopril с горепосочените медикаменти не се препоръчва (вж. т. 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 повишаване на серумните концентрации на лития и токсичност при едновременно приемане на литий и АСЕ-инхибитори. Едновременната употреба с тиазидни диуретици може да повиши риска от литиева токсичност и да увеличи вече повишения риск от литиева токсичност при АСЕ-инхибиторите. Не се препоръчва едновременното използване на perindopril и литий, но ако комбинацията се окаже необходима, серумните нива на лития трябва да се проследяват внимателно (вж. т. 4.4).

НЕСТЕРОИДНИ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА (НСПВС) ВКЛЮЧИТЕЛНО АСПИРИН Г/ДНЕВНО

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, предимно по-възрастни или дехидратирани пациенти.

АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ СРЕДСТВА И ВАЗОДИЛАТАТОРИ

Едновременното използване на тези средства може да увеличи хипотензивните ефекти на perindopril. Едновременното приложение с нитроглицерин и други



нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

АНТИДИАБЕТНИ ПРЕПАРАТИ

Резултатите от епидемиологични проучвания внушават, 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.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВА КИСЕЛИНА, ТРОМБОЛИТИЦИ, БЕТА-БЛОКЕРИ, НИТРАТИ

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

ТРИЦИКЛИЧНИ АНТИДЕПРЕСАНТИ/АНТИПСИХОТИЦИ/АНЕСТЕТИЦИ

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

СИМПАТИКОМИМЕТИЦИ

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите.

4.6. Бременност и кърмене

БРЕМЕННОСТ

Prestarium® не трябва да се използва по време на първия триместър на бременността. Когато се планира или потвърди бременност, колкото е възможно по-бързо трябва да се премине към друго алтернативно лечение. Контролирани проучвания на АСЕ-инхибиторите не са били провеждани при хора, но в ограничен брой случаи с експозиция по време на първия триместър няма данни за някакви малформации, съответстващи на фетотоксичност при човека, както е описана по-долу.

Perindopril е противопоказан през втория и третия триместър на бременността.

Известно е, че продължителната употреба на АСЕ-инхибитор през втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при човека (влошена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност



(бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж. т. 5.3 Предклинични данни за безопасност)

Ако от втория триместър на бременността нататък се установи, че е приеман perindopril се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

КЪРМЕНЕ

Не е известно дали perindopril се отделя в човешката кърма. По тази причина не се препоръчва използване на prestarium® от кърмещи жени.

4.6 . Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трябва да се има предвид, че по време на шофиране на МПС или работа с машини могат в отделни случаи да се появят главозамайване или умора.

4.7 . Нежелани лекарствени реакции

По време на лечение с perindopril 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), включително изолирани съобщения.

ПСИХИАТРИЧНИ НАРУШЕНИЯ:

Не толкова чести: разстройства на настроението или съня

НАРУШЕНИЯ ОТ СТРАНА НА НЕРВНАТА СИСТЕМА

Чести: главоболие, замаяност, виене на свят, парестезии

Много редки: обърканост

ОЧНИ НАРУШЕНИЯ

Чести: зрителни нарушения

НАРУШЕНИЯ ОТ СТРАНА НА УШИТЕ И ЛАБИРИНТА

Чести: шум в ушите

НАРУШЕНИЯ ОТ СТРАНА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА СИСТЕМА

Чести: хипотония и ефекти, свързани с хипотонията.



Много редки: аритмия, ангина пекторис, миокарден инфаркт и инсулт, вероятно вследствие на ексцесивна хипотония при високорискови пациенти (вж. т. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба).

НАРУШЕНИЯ ОТ СТРАНА НА ДИХАТЕЛНАТА СИСТЕМА, ГРЪДНИЯ КОШ И МЕДИАСТИНУМА

Чести: кашлица, диспнея

Не толкова чести: бронхоспазъм

Много редки: еозинофилна пневмония, ринит

НАРУШЕНИЯ ОТ СТРАНА НА ХРАНОСМИЛАТЕЛНАТА СИСТЕМА

Чести: гадене, повръщане, болки в корема, нарушен вкус, диспепсия, диария, запек

Не толкова чести: сухота в устата

Много редки: панкреатит

ЖЛЪЧНО-ЧЕРНОДРОБНИ НАРУШЕНИЯ

Много редки: хепатит или цитолитичен или холестатичен (вж. т. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба).

НАРУШЕНИЯ ОТ СТРАНА НА КОЖАТА И ПОДКОЖНИТЕ ТЪКАНИ

Чести: обрив, пруритус

Не толкова чести: ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса, уртикария (вж. т. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба).

Много редки: еритема мултиформе

НАРУШЕНИЯ ОТ СТРАНА НА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛНИЯ АПАРАТ, СЪЕДИНИТЕЛНАТА ТЪКАН И КОСТИТЕ

Чести: мускулни крампи

НАРУШЕНИЯ ОТ СТРАНА НА БЪБРЕЦИТЕ И ПИКОЧНИТЕ ПЪТИЩА

Не толкова чести: бъбречна недостатъчност

Много редки: остра бъбречна недостатъчност



НАРУШЕНИЯ ОТ СТРАНА НА ПОЛОВАТА СИСТЕМА И ГЪРДИТЕ

Не толкова чести: импотентност

ОБЩИ НАРУШЕНИЯ

Чести: астения

Не толкова чести: изпотяване

НАРУШЕНИЯ ОТ СТРАНА 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 (*вж. т. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба*).

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.

4.8. Предозиране

Има на разположение ограничени данни за предозиране при хора. Симптомите, свързани с предозиране на ACE-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 стандартен физиологичен 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. Perindopril може да се отстрани от общото кръвообращение чрез хемодиализа. (*вж. т. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба. Пациенти на хемодиализа*). 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 ДАННИ



5.1 . Фармакодинамични свойства

АТС код: C09A A04

Perindopril 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 редуция 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).

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

ХИПЕРТОНИЯ

Perindopril 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.

Perindopril намалява периферното съдово съпротивление, което води до намаляване на кръвното налягане. Вследствие на това се увеличава периферният 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.

Падът 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.

Perindopril намалява лявокамерната хипертрофия.



Доказано е, че при хора *perindopril* демонстрира съдоразширяващи свойства. Той подобрява еластичността на 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.

СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Prestarium[®] намалява работата на сърцето чрез понижаване на преднатоварването и следнатоварването.

Проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност са показали:

- намалени стойности на налягането на пълнене на лявата и дясната камера,
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление,
- увеличаване на сърдечния дебит и подобряване на сърдечния индекс.

В сравнителни проучвания началното прилагане на 2 мг. *prestarium*[®] на пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност не се свързва с някакво значимо намаляване на кръвното налягане в сравнение с плацебо.

5.2 . Фармакокинетични свойства

След приемане орално *perindopril* се резорбира бързо и пикови концентрации се достигат в рамките на 1 ч. Бионаличността е 65 до 70%.

Около 20% от общото количество резорбиран периндоприл се конвертира в периндоприлат, активният метаболит. В допълнение към активния периндоприлат, *perindopril* се разгражда на още 5 метаболити - всичките неактивни. Плазменият полуживот на *perindopril* 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, *Prestarium*[®] трябва да се прилага орално като единична дневна доза сутрин на гладно.

Обемът на разпределение е приблизително 0.2 л./кг за несвързан периндоприлат. Свързването с протеини е слабо (свързването на периндоприлат с ангиотензин конвертирация ензим е по-малко от 30%), но зависи от концентрацията.

Периндоприлат се отделя в урината и полуживота на несвързаната фракция е приблизително 3 до 5 ч. Дисоциацията на периндоприлат, свързан с ангиотензин конвертирация ензим, води до „ефективен” полуживот на елиминиране от 25 ч., което има за резултат постигане на „steady state” след 4 дни.

След многократно приложение не се наблюдава акумулиране на периндоприлат.



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 мл./мин.

Кинетиката на perindopril 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. също т. 4.2 Дозировка и начин на приложение и т. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба).

5.3 . Предклинични данни за безопасност

При проучване на хронична токсичност след приложения орално (върху плъхове и маймуни) прицелните органи са бъбреците с обратими увреждания.

В проучвания ин витро или ин 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 пери- и постнатална смъртност.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 . Списък на помощните вещества и техните количества

Микрокристална целулоза, лактоза, хидрофобен колоиден силициев диоксид, магнезиев стеарат, алуминиево-медни съединения от хлорофилен (E 141 ii) лак.

6.2 . Несъвместимости

Няма

6.3 . Срок на годност

2 години

6.4 . Специални условия на съхранение



PRESTARUM® 4mg : Не се изискват специални условия.

PRESTARUM® 8mg : Да не се съхранява при температура над 30°C.

6.5 . Данни за опаковката

Блистери от поливинил целулоза/алуминий в картонена кутия.

Една кутия съдържа 30 таблетки.

6.6 . Препоръки при употреба

Не се отнася

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА ПРОДАЖБА

LES LABORATOIRES SERVIER

22, rue Garnier

92200 Neuilly-sur-Seine

France

8. НОМЕР НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШИТЕЛНО / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

