КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пренеса нео 5 mg таблетки
Пренеса нео 10 mg таблетки

Prenessa neo 5 mg tablets
Prenessa neo 10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Пренеса нео 5 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 5 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*), еквивалентен на 3,395 mg периндоприл *(perindopril)*.

Пренеса нео 10 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 10 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*), еквивалентен на 6,790 mg периндоприл *(perindopril)*.

За пълния списък помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Пренеса нео 5 mg таблетки
Бели или почти бели продълговати таблетки, с делителна черта от двете страни. На едната страна на таблетката има обозначение „V1“ – „V“ от едната страна на делителната черта и „1“ от другата страна на делителната черта. Размери на таблетката: приблизително 8 mm x 5 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Пренеса нео 10 mg таблетки
Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки, с обозначение „V2“ от едната страна на таблетката. Диаметър: приблизително 8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Пренеса нео 5 mg таблетки

Хипертония
Лечение на хипертония при възрастни.

Сърдечна недостатъчност
Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност при възрастни.

Стабилна форма на коронарна болест на сърцето:
Намаление на риска от сърдечносъдови инциденти при пациенти с преживян миокарден инфаркт и/или реваскуларизация.

Пренеса нео 10 mg таблетки

Хипертония

Лечение на хипертония при възрастни.

Стабилна форма на коронарна болест на сърцето:
Намаление на риска от сърдечносъдови инциденти при пациенти с преживян миокарден инфаркт и/или реваскуларизация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Хипертония
Периндоприл може да се прилага самостоятелно или в комбинация с други класове антихипертензивни средства (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Препоръчителната начална доза е 5 mg веднъж дневно сутрин.
При пациенти със значително активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (особено с реноваскуларна хипертония, недостатъчен прием на сол и/или с хиповолемия, сърдечна декомпенсация или с тежка хипертония) може да се получи прекомерно понижение на артериалното налягане след първоначалната доза. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 2,5 mg, като началото на лечението трябва да става под лекарско наблюдение.
Дозата може да се повиши до 10 mg веднъж дневно след един месец на лечение.
След започване на лечение с периндоприл може да възникне симптоматична хипотония. Това е по-вероятно да се получи при пациенти, които се лекуват едновременно с диуретици. Поради това при такива пациенти се препоръчва предпазливост, тъй като те могат да имат нарушения на водно-солевия баланс и да се развие хиповолемия.
По възможност употребата на диуретика трябва да се преустанови 2 до 3 дни преди началото на лечението с периндоприл (вж. точка 4.4).
При пациенти с хипертония, които не могат да преустановят употребата с диуретика, лечението с периндоприл трябва да се започне с доза от 2,5 mg. Трябва да се проследяват бъбречната функция и серумния калий. Последващите дози на периндоприл трябва да се коригират според отговора на артериалното налягане. Ако е наложително, лечението с диуретика може да се възобнови.
При пациенти в старческа възраст лечението трябва да започне с доза от 2,5 mg, която може да се увеличи до 5 mg след един месец и след това, ако е необходимо до 10 mg, в зависимост от бъбречната функция (вж. таблицата по-долу).

Симптоматична сърдечна недостатъчност
Препоръчва се лечението с периндоприл, обикновено свързано с употребата на незадържащ калий диуретик и/или дигоксин, и/или бета блокер, да се започва под внимателно лекарско наблюдение с препоръчителна начална доза от 2,5 mg, приемана сутрин. Тази доза може да се увеличи след 2 седмици до 5 mg веднъж дневно, ако се понася добре. Коригирането на дозата трябва да се основава на клиничния отговор на отделния пациент.
При тежка сърдечна недостатъчност и при други пациенти, за които се счита, че са подложени на висок риск (пациенти с увредена бъбречна функция и склонност към електролитни нарушения, лекувани едновременно с диуретици и/или с вазодилататори), лечението трябва да започне под стриктно наблюдение (вж. точка 4.4).
При пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, напр. болни на диета с ограничение на солта с или без хипонатриемия, пациенти с хиповолемия или болни, които са получавали високи дози диуретици, по възможност тези състояния трябва да се коригират преди началото на лечението с периндоприл. Артериалното налягане, бъбречната функция и серумният калий трябва внимателно да се проследяват, преди и по време на лечение с периндоприл (вж. точка 4.4).

Стабилна форма на коронарна болест на сърцето:
Периндоприл трябва да бъде приеман в доза от 5 mg веднъж дневно в продължение на две седмици, след което да се повиши до 10 mg веднъж дневно, в зависимост от бъбречната функция и при условие, че 5 mg доза се понася добре.
Пациенти в старческа възраст трябва да получават 2,5 mg веднъж дневно в продължение на една седмица, след това 5 mg веднъж дневно през следващата седмица, преди да се увеличи дозата до 10 mg веднъж дневно в зависимост от бъбречната функция (вж. таблица 1 "Корекция на дозата при бъбречно увреждане"). Дозата трябва да бъде увеличена само, ако предходната по-ниска доза се понася добре.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане
Дозировката при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се основава на креатининовия клирънс, както е показано в Таблица 1 по-долу:

Таблица 1: Коригиране на дозата при бъбречно увреждане

Креатининов клирънс (ml/min)	**Препоръчвана 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 на диализата

* Клирънсът на периндоприлат при диализа е 70 m/min. Пациентите на хемодиализа трябва да приемат дозата след диализата.

Пациенти с чернодробно увреждане
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на периндоприл при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени.
Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат направени.
По тази причина употребата при деца и юноши не се препоръчва.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към друг АСЕ инхибитор или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предишно лечение с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.4);
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- Второ или трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Съпътстваща употреба на Пренеса нео с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 m/min/1,73 m^2) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Пренеса нео не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5);
- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени

повърхности (вж. точки 4.4 и 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 се появи епизод на нестабилна ангина пекторис (голям или малък), трябва да се извърши внимателна оценка на съотношението полза/риск преди продължаването на лечението.

Хипотония
АСЕ инхибиторите могат да предизвикат рязко понижаване на артериалното налягане. Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с хипертония без усложнения и е по-вероятно тя да възникне при болни с хиповолемия, напр. поради лечение с диуретици, ограничения на солта в диетата, диализа, диария или повръщане или с тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, с или без бъбречна недостатъчност, е наблюдавана симптоматична хипотония. По-вероятно е тя да се появи при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, което се изразява в употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. Пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония трябва да се наблюдават внимателно в началото на лечението и при коригиране на дозата (вж. точки 4.2 и 4.8). Това се отнася и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчносъдово заболяване, при които прекомерното понижение на артериалното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчносъдов инцидент.

При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение и, при необходимост, да се направи интравенозна инфузия с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. Преходният хипотензивен отговор не е противопоказание за по-нататъшно лечение, което обикновено може да продължи без усложнения след повишаване на артериалното налягане с обемни заместители.

При някои пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско артериално налягане, периндоприл може да предизвика допълнително понижение на системното артериално налягане. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за преустановяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи намаление на дозата или преустановяване на лечението с периндоприл.

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

Бъбречно увреждане
В случай на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 m/min) началната доза на периндоприл трябва да се коригира според креатининовия клирънс на пациента (вж. точка 4.2), а след това според отговора на пациента към лечението. Рутинното проследяване на калия и креатинина са част от обичайната медицинска практика при такива пациенти (вж. точка 4.8).

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност хипотонията, след започване на лечение с АСЕ инхибитори, може да доведе до известно допълнително увреждане на бъбречната функция. Има съобщения за остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима, в такива случаи.

При някои пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, е наблюдавано повишение на кръвната урея и

серумния креатинин, обикновено обратимо след преустановяване на терапията. Това се отнася особено за пациенти с бъбречна недостатъчност. При наличие и на реноваскуларна хипертония съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При такива пациенти лечението трябва да започва под стриктно лекарско наблюдение с ниски дози и внимателно титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да допринесе за това, употребата им през първите седмици на лечение с периндоприл трябва да се преустанови и да се мониторира бъбречната функция.

При някои пациенти с хипертония, без манифестно предшестващо реноваскуларно заболяване е наблюдавано повишение на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено леко и преходно, особено когато периндоприл е прилаган едновременно с диуретик. По-вероятно е това да възникне при пациенти със съществуващо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаление на дозата и/или преустановяване на лечението с диуретика и/или периндоприл.

Пациенти на хемодиализа
Има съобщения за анафилактоидни реакции при пациенти на диализа с високо пропускливи мембрани и лекувани едновременно с АСЕ инхибитор. При такива пациенти трябва да се обмисли употреба на различен вид диализни мембрани или друг клас антихипертензивно средство.

Бъбречна трансплантация
Няма опит с приложение на периндоприл при пациенти с прясна бъбречна трансплантация.

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

Свръхчувствителност/ангиоедем
Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Това може да се случи по всяко време на лечението. В такива случаи, приложението на периндоприл трябва незабавно да се прекрати и да се предприеме подходящо проследяване, което да продължи до пълното отзвучаване на симптомите. В случаите, когато отокът е ограничен само върху 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 бъде летален. Когато са засегнати езика, глотиса или ларинкса, което има вероятност да предизвика обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се започне спешно лечение. То може да включва приложение на адреналин и/или поддържане на свободни дихателни пътища. Пациентът трябва да бъде под стриктно лекарско наблюдение до пълното и трайно отзвучаване на симптомите.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с лечение с АСЕ инхибитори, може да са изложени на по-висок риск от агиоедем по време на лечение с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3). Чревен ангиоедем рядко е бил наблюдаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Тези пациенти са имали болки в корема (с или без гадене или повръщане), а в някои случаи не е имало предхождащ ангиоедем на лицето и С-1 естеразните нива са били нормални. Ангиоедема е диагностициран от различни процедури, включително СТ сканиране на корема, ултразвуково изследване или операция като симптомите са отзвучали след спиране на АСЕ инхибитора. Чревния ангиоедем трябва да бъде включен в диференциалната диагноза на пациенти на лечние с АСЕ инхибитори при които се проявяват болки в корема.

Комбинирането на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради

повишения риск от ангиоедем (вж. точка 4.3). Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза периндоприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан е прекратено, лечението с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминили 36 часа от приемането на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори с NEP 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. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) при пациент, който вече приема ACE инхибитор.

Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL)
Рядко, пациенти, лекувани с ACE инхибитори, са получавали животозаплашващи анафилоктоидни реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстран сулфат. Тези реакции се избягват, като временно се преустанови терапията с ACE инхибитор преди всяка афереза.

Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация
Пациентите, получаващи ACE инхибитори по време на лечение за десенсибилизиране (напр. с отрова на насекоми от клас *hymenoptera*), са получавали анафилактоидни реакции. При същите пациенти, тези реакции са избягвани, когато лечението с ACE инхибитори временно е преустановявано, но са се появявали отново при случайно повторно приложение.

Чернодробна недостатъчност
Рядко, лечението с ACE инхибитори е било свързано със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) до смърт. Механизмът на този синдром е неясен. Пациенти, лекувани с ACE инхибитори, които развият жълтеница или подчертано повишение на чернодробните ензими, трябва да преустановят употребата на ACE инхибитора и да се проследяват по подходящ начин (вж. точка 4.8).

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия
Има съобщения за неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения и анемия при пациенти, лекувани с ACE инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция, без други усложняващи фактори, неутропения възниква рядко. Периндоприл трябва да се прилага изключително внимателно при болни с колагеново съдово заболяване, пациенти, лекувани с имуносупресори, при лечение с алопуринол или прокаинамид, или при комбинация от тези усложняващи фактори, особено при наличие на предшестващо увреждане на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в няколко случая не са отговорили на интензивно антибиотично лечение. Ако периндоприл се употребява при такива пациенти, се препоръчва периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки и болните трябва да се инструктират да съобщават за всеки признак на инфекция (напр. възпаление на гърлото, треска).

Раса
ACE инхибиторите предизвикват по- често ангиоедем при чернокожи пациенти, отколкото при останалите болни.
Както при другите ACE инхибитори, лечението с периндоприл може да е по-малко ефективно по отношение на понижението на артериалното налягане при чернокожи отколкото при другите пациенти, вероятно поради по-високата честота на ниско ренинови състояния в чернокожата хипертензивна популация.

Кашлица
При употреба на АСЕ инхибитори се съобщава за кашлица. Характерно за кашлицата е, че тя е непродуктивна, персистираща и отзвучава след преустановяване на лечението. Кашлицата, индуцирана от АСЕ инхибитор, трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на кашлицата.

Операция/анестезия
При пациенти, подложени на голяма операция или по време на анестезия с анестетици, които предизвикват хипотония, периндоприл може да блокира образуването на ангиотензин II, дължащо се на компенсаторно освобождаване на ренин. Лечението трябва да се преустанови един ден преди операцията. При поява на хипотония, за която се счита, че се дължи на този механизъм, тя може да се коригира с обемни заместители.

Хиперкалиемия
Повишения 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. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Рисковите фактори от развитието на хиперкалиемия включват пациенти с бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, напреднала възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни събития, по-специално дехидратиране, остра сърдечна декомпенсация и метаболитна ацидоза и едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, както и болни, лекувани с други лекарства, свързани с повишение на серумния калий (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол) и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери.

Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин рецепторните блокери трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, а серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват. Ако едновременната употреба на гореспоменатите средства се счита за подходяща, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Пациенти с диабет
При диабетици, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, трябва да се проследява внимателно гликемичния контрол по време на първия месец на лечение с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.5).

Литий
Комбинирането на литий с периндоприл обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий
Комбинирането на периндоприл с калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, обикновено не се препоръчва (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 повлияват от лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това употребата на това лекарство не се препоръчва.

Бременност
АСЕ инхибиторите не трябва да се предписват по време на бременност. Освен ако продължаване на лечението АСЕ инхибитор не се счита за жизненоважно, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е необходимо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

4.5 Взаимодействия 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, увеличаващи риска от ангиоедем

Съпътстващата 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 след приема на последната доза периндоприл. Лечението с периндоприл не трябва да започва преди да са изминали 36 часа след приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).
Съпътстващата 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).

Лекарства, предизвикващи хиперкалиемия

Въпреки че серумният калий обикновено остава в нормални граници, при някои пациенти, лекувани с Пренеса нео, може да се появи хиперкалиемия. Някои лекарства 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, НСПВС, хепарини, имуносупресори като циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик като амилорид. Комбинацията от тези лекарства увеличава риска от хиперкалиемия. Поради това, комбинирането на Пренеса нео с гореспоменатите лекарства не се препоръчва. Ако е показана едновременна употреба, те трябва да се употребяват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

Едновременната употреба е противопоказана с (вж. точка 4.3):
Алискирен:
При пациентите с диабет или нарушена бъбречна функция се увеличава риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност.

Екстракорпорални лечения:
Екстракорпорални лечения, водещи 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.

Едновременната употреба не се препоръчва (вж. точка 4.4):

Алискирен:
При пациенти, различни от пациенти с диабет или с нарушена бъбречна функция, се увеличава риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдова заболеваемост и смъртност.

Комбинирано лечение с АСЕ инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер:
В литературата се съобщава, че при пациенти с установено атеросклеротично заболяване, сърдечна недостатъчност или диабет с крайно органно увреждане комбинираното лечение с АСЕ инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер е цсързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на един ренин-ангиотензин-алдостерон – действащ агент. Двойното блокиране (напр. чрез комбиниране на АСЕ инхибитор с антагонист на ангиотензин-II рецепторите) трябва да се ограничава само до отделни случаи с непосредствено наблюдение на бъбречната функция, серумния калий и кръвното налягане) (вж. точка 4.4.).

Естрамустин:
Риск от увеличаване на нежеланите реакции като ангионевротичен оток (ангиоедем).

Калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид и др), калиеви соли:
Хиперкалиемия (потенциално летална), особено в условия на бъбречно увреждане (адитивни хиперкалиемични ефекти).

Комбинацията от периндоприл с гореспоменатите лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако едновременната употреба все пак е показана, те трябва да се употребяват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий. За употребата на спиронолактон при сърдечна недостатъчност вижте по -долу.

Литий:
Има съобщения за обратимо повишение на серумните концентрации на лития и токсични явления при едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори. Употребата на периндоприл с литий не се препоръчва, но ако комбинацията е необходима, серумните нива на лития трябва да се проследяват внимателно (вж. точка 4.4).

Едновременна употреба, която изисква повишено внимание

Антидиабетни средства (инсулини, перорални хипогликемични средства):
Резултати от епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулинии, перорални хипогликемични средства) могат да повишат глюкозопонижаващия 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:
Увеличен антихипертензивен ефект. Да се следи кръвното налягане и ако е необходимо да се

адаптира дозата на антихипертензивната терапия.

Калий несъхраняващи диуретици:
Пациенти, които се лекуват с диуретици, и особено болни с хиповолемия и/или с недостиг на сол, може да получат прекомерно понижение на артериалното налягане след началото на лечение с АСЕ инхибитор. Възможността за поява на хипотензивни ефекти може да се намали чрез преустановяване на диуретика, увеличение на обема или приема на сол преди началото на лечението с ниски и постепенно увеличаващи се дози периндоприл.
При артериална хипертония, когато предхождащата диуретична терапия може да е причинила намаляване на солта/обема, или диуретика трябва да се прекрати преди започване на АСЕ инхибитора, в който случай калий несъхраняващи диуретици могат да бъдат след това отново включени в лечението, или АСЕ инхибиторът трябва да се започне с ниска доза и постепенно да се увеличава.
При застойна сърдечна недостатъчност, лекувана с диуретици, АСЕ инхибиторът трябва да бъде започнат с много ниска доза, евентуално след намаляване на дозата на калий несъхраняващи диуретици.
Във всички случаи, бъбречната функция (креатинина) трябва да бъдат наблюдавани по време на първите няколко седмици от терапията с АСЕ инхибитори.

Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон):
С еплеренон или спиронолактон в дози между 12,5 mg до 50 mg на ден и с ниски дози АСЕ-инхибитори:

При лечение на клас II-IV сърдечна недостатъчност (NYHA) с фракция на изтласкване <40%, предишно лекувана с АСЕ-инхибитори и бримкови диуретици, съществува риск от хиперкалиемия, потенциално смъртоносна, особено в случай на неспазване на препоръките за лечение с тази комбинация нараства.
Преди започване на комбинацията, да се провери отсъствието на хиперкалиемия и бъбречно увреждане.
Ззасилен мониторинг на калиемия и креатинемия се препоръчва през първия месец от лечението веднъж седмично в началото и всеки месец след това.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина> 3 g дневно:
Приложението на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите (напр. ацетилсалициловата киселина в противовъзпалителни схеми на дозиране, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС), могат да отслабят антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и внимателно проследявани за състоянието на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Едновременна употреба, която изисква внимание

Антихипертензивни средства и вазодилататори:
Едновременната употреба на тези средства може да засили хипотензивните ефекти на периндоприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи артериалното налягане.

Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици:
Едновременната употреба на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да доведе до допълнително понижение на артериалното налягане (вж. точка 4.4).

Симпатомиметици:
Симпатомиметиците може да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

Злато:
Нитритоидни реакции (симптоми включващи зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) се съобщават рядко при пациенти на лечение с инжекционна форма на злато (натриев ауротиомалат) и съпътстващо лечение с АСЕ инхибитор, включително периндоприл.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Епидемиологичните доказателства за риск от тератогенност след лечение с АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Слабо увеличение на риска, обаче, не може да се изключи. Освен в случаите, когато непрекъснато лечение с АСЕ инхибитор се счита за крайно необходимо, планиращите бременност пациентки трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност за използване при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение. Известно е експозицията с АСЕ инхибитор по време на втория и третия триместър индуцира фетотоксичност (отслабване на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Вж. точка 5.3.) В случай, че експозицията с АСЕ инхибитор е настъпила през втория триместър на бременността се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори трябва да се наблюдават внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене
Тъй като няма налична информация относно използването на периндоприл по време на кърмене периндоприл не се препоръчва по това време като за предпочитане са алтернативни лечения с по-добър профил за безопасност, особено докато се кърми новородено или недоносено бебе.

Фертилитет
Не оказва влияние върху репродуктивната способност и фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пренеса нео не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини, но индивидуални реакции, свързани с ниско кръвно налягане могат да възникнат при някои пациенти, особено в началото на лечението или в комбинация с други антихипертензивни лекарства.
В резултат на това, способността за шофиране или работа с машини може да бъде нарушена.

4.8 Нежелани реакции

а. Обобщен профил на безопасност

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

Най-честите нежелани лекарствени реакции, съобщени в клинични изпитвания и наблюдавани при периндоприл са: замаяност, главоболие, парестезия, световъртеж, зрителни нарушения, тинитус (шум в ушите), хипотония, кашлица, диспнея, коремна болка, констипация, диария, дисгеузия, диспепсия, гадене, повръщане, пруритус (сърбеж), обрив, мускулни спазми и астения.

б. Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на клинични изпитвания и/или постмаркетингова употреба с периндоприл и са категоризирани по честота както следва:

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 (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

Системно-органна класификация по MedDRA	**Нежелани реакции**	**Честота**
Нарушения на кръвта и лимфната система	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 g-6PDH (вж. точка 4.4)	Много редки
	Тромбоцитопения	Много редки
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	Нечести*
	Хиперкалиемия, обратима при прекратяване (вж. точка 4.4)	Нечести*
	Хипонатриемия	Нечести*
Психични нарушения	Нарушения на настроението	Нечести
	Нарушения на съня	Нечести
	Депресия	Нечести
Нарушения на нервната система	Замайване	Чести
	Главоболие	Чести
	Парестезия	Чести
	Вертиго	Чести
	Сънливост	Нечести*
	Синкоп	Нечести*
	Объркаост	Много редки
Нарушения на очите	Нарушения на зрението	Чести
Нарушения ухото и лабиринта	Тинитус	Чести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести*
	Тахикардия	Нечести*
	Стенокардия (вж. точка 4.4)	Много редки

	Аритмия	Много редки
	Миокарден инфаркт, вероятно вследствие на прекомерна хипотония при високо рискови пациенти (вж точка 4.4)	Много редки
Съдови нарушения	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
	Феномен на Raynaud	С неизвестна честота
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Кашлица	Чести
	Диспнея	Чести
	Бронхоспазъм	Нечести
	Еозинофилна пневмония	Много редки
	Ринит	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Чести
	Запек	Чести
	Диария	Чести
	Дисгеузия	Чести
	Диспепсия	Чести
	Гадене	Чести
	Повръщане	Чести
	Сухота в устата	Нечести
	Панкреатит	Много редки
Хепато-билиарни нарушения	Цитолитичен или холестатичен хепатит (вж. точка 4.4)	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	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 фоточувствителност	Нечести*
	Пемфигоид	Нечести*
	Хиперхидроза	Нечести
	Обостряне на псориазис	Редки*
	Еритема мултиформе	Много редки
Мускулно-скелетни, съединителнотъканни и костни нарушения	Мускулни крампи	Чести
	Артралгия	Нечести*
	Миалгия	Нечести*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	Нечести
	Остра бъбречна недостатъчност	Редки
	Анурия/олигурия	Редки

Нарушения на репродуктивната система и гърдите	Еректилна дисфункция	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести
	Болки в гърдите	Нечести*
	Общо неразположение	Нечести*
	Периферен оток	Нечести*
	Пирексия	Нечести*
Лабораторни изследвания	Повишена урея в кръвта	Нечести*
	Повишен креатинин в кръвта	Нечести*
	Повишен билирубин в кръвта	Редки
	Повишени чернодробни ензими	Редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интерванции	Падане	Нечести*

** Честота е изчислена от клинични изпитвания за нежелани събития, открити при спонтанни доклади.*

Клинични проучвания:
По време на провеждане на рандомизираното проучване EUROPA, са били събирани само сериозни нежелани събития. Малко пациентите са получили сериозни нежелани реакции: 16 (0,3%) от 6 122 пациенти, приемащи периндоприл и 12 (0,2%) от 6 107 пациенти на плацебо. При пациентите, лекувани с перндоприл, хипотония се наблюдава при 6 пациенти, ангиоедем при 3 пациенти и внезапно спиране на сърдечната дейност при 1 пациент. Повече пациенти се оттеглиха от изпитването поради кашлица, хипотония или друга непоносимост към периндоприл, в сравнение с тези на плацебо, 6,0% (N = 366) спрямо 2,1% (N = 129) съответно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има ограничени данни за предозиране при хора. Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ инхибитори, може да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, сърцебиене, брадикардия, замайване, тревожност и кашлица.

Препоръчителното лечение на предозирането е интравенозна инфузия на 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в положение като при шок. При възможност, може да се има предвид и лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозно приложение на катехоламини. Периндоприлат може да се отстрани от общото кръвообращение чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). При брадикардия, резистентна на лечение, е показана терапия с кардиостимулатор. Виталните показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина трябва да се мониторират

непрекъснато.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитор, АТС код: С09АА04

Механизъм на действие

Периндоприл е инхибитор на ензима, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-конвертиращ ензим АСЕ). Конвертиращият ензим, или киназа, е екзопептидаза, която позволява превръщането на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II, както и предизвиква разграждането на вазодилататора брадикинин до неактивен хептапептид. Инхибирането на АСЕ предизвиква намаляване на ангиотензин II в плазмата, което води до повишаване на активността на плазмения ренин (чрез инхибиране на негативната обратна връзка на освобождаването на ренин) и намаление на секрецията на алдостерон. Тъй като АСЕ инактивира брадикинина, инхибирането на АСЕ също води до повишена активност на циркулиращите и локалните калликреин-кининови системи (като по този начин се активира също и простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за хипотензивния ефект на АСЕ инхибиторите и да е частично отговорен за някои от нежеланите им ефекти (напр. кашлицата).
Периндоприл осъществява своето действие чрез активния си метаболит, периндоприлат. Другите метаболити не показват АСЕ инхибираща активност *in vitro*.

Клинична ефикасност и безопасност

Хипертония
Периндоприл е активен при всички стадии на хипертония: лека, умерена и тежка. Наблюдава се понижение на систоличното и диастоличното артериално налягане в легнало и изправено положение. Периндоприл намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижение на артериалното налягане. В следствие на това се увеличава периферният кръвоток, без ефект върху сърдечната честота.
По правило се увеличава бъбречния кръвоток, докато степента на гломерулна филтрация (GFR) обикновено не се променя.
Максималната антихипертензивна активност се наблюдава между 4 и 6 часа след приложение на еднократна доза и се поддържа в продължение на най-малко 24 часа: най-слабите ефекти са около 87 до 100 % от максималните ефекти.
Понижението на артериалното налягане настъпва бързо. При пациенти, които отговарят на лечението, нормализирането се постига до месец и персистира без поява на тахифилаксия. Преустановяването на лечението не води до “rebound effect”.
Периндоприл редуцира левокамерната хипертрофия.
Доказано е, че при човека периндоприл показва вазодилатиращи свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и намалява съотношението среда/лумен на малките артерии.
Допълнителното лечение с тиазиден диуретик води до адитивен ефект. Комбинирането на АСЕ инхибитор и тиазид намалява също и риска от хипокалиемия, индуцирана от лечението с диуретици.

Сърдечна недостатъчност
Периндоприл намалява работата на сърцето чрез намаление на пред- и следнатоварването.
Проучванията при пациенти със сърдечна недостатъчност са показали:
- намалено налягане на пълнене на лявата и дясната камера,
- намалена обща резистентност на периферните съдове,
- повишен сърдечен дебит и подобрен сърдечен индекс.

При сравнителни изследвания първото приложение на 2,5 mg периндоприл аргинин на пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност не е било свързано със значително намаление на артериалното налягане в сравнение с плацебо.

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 (еквивалентен на 10 mg периндоприл аргинин) (N = 6 110) или плацебо (N = 6 108).
Пациентите са били с доказана исхемична болест на сърцето и с никакви доказателства за клинични признаци на сърдечна недостатъчност. Като цяло, 90% от пациентите са имали предишен миокарден инфаркт и/или предишна коронарна реваскуларизация. Повечето от пациентите са получавали изследвания продукт заедно с конвенционална терапия, включително инхибитори на тромбоцитната агрегация, липидопонижаващи агенти и бета-блокери.
Основният критерий за ефикасност е съчетание от сърдечносъдови заболявания, без фатален инфаркт на миокарда и/или спиране на сърдечната дейност с успешна реанимация. Лечението с 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентен на 10 mg периндоприл аргинин) веднъж дневно води до значително абсолютно намаление в първичната крайна точка на 1,9 % (редукция на относителния риск с 20%, 95% доверителен интервал [9,4; 28,6] - p <0,001).
При пациенти с преживян инфаркт на миокарда и/или реваскуларизация, абсолютното намаление от 2,2%, съответства на RRR от 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - p <0,001) при първичната крайна точка в сравнение с плацебо.

Педиатрична употреба:
Безопасността и ефикасността на периндоприл при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени.
В отворено, несравнително клинично проучване при 62 деца с хипертония на възраст от 2 до 15 години със скорост на гломерулна филтрация > 30 m/min/1,73 m^2, пациентите са получавали периндоприл със средна доза от 0,07 mg/kg. Дозата се индивидуализира в зависимост от профила на пациента и на отговора на кръвното налягане до максимална доза от 0,135 mg/kg/ден.
59 пациенти са завършили периода от три месеца и 36 пациенти са завършили удължения периода на изследването, т.е. са последвани най-малко 24 месеца (средна продължителност на изследването: 44 месеца).
Систоличното и диастоличното кръвно налягане остават стабилни от включването до последната оценка на пациенти, лекувани преди това с други антихипертензивни лечения, и намалява при нелекувани пациенти.
Повече от 75% от децата са имали систоличното и диастоличното кръвно налягане под 95-тия персентил при последната им оценка.
Безопасността е в съответствие с познатия профил на безопасност на периндоприл.

Данни от клинични проучвания за двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС):
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 АСЕ инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.
ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.
Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или

сърдечносъдовите 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 сърдечносъдови 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, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
След перорално приложение абсорбцията на периндоприл е бърза и максимална плазмена концентрация се достига след 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е 1 час.
Периндоприл е предлекарство. 27% от приложената доза периндоприл достига кръвообращението като активен метаболит периндоприлат. В допълнение към активния периндоприлат, периндоприл има пет метаболити, всички неактивни. Пиковата плазмена концентрация на периндоприлат се достига в рамките на 3 до 4 часа.
Тъй като приемът на храната намалява конверсията в периндоприлат и следователно бионаличността, периндоприл аргинин трябва да се приема перорално като единична дневна доза, сутрин на гладно.
Демонстрирана е линейна зависимост между дозата на периндоприл и плазмената ѝ концентрация.

Разпределение
Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързан периндоприлат. Свързването периндоприлат с плазмените протеини е 20%, главно на ангиотензин конвертиращия ензим, но е зависимо от концентрацията.

Елиминиране
Периндоприлат се елиминира с урината и терминалния полуживот на несвързаната фракция е около 17 часа, което води до устойчиво състояние в рамките на 4 дни.

Специални популации
Елиминирането на периндоприлат намалява при хората в старческа възраст, както и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност.
Препоръчително е корекция на дозата при бъбречна недостатъчност, в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс).
Диализният клирънс на периндоприлат е равен на 70 m/min.
Кинетиката на периндоприл при пациенти с цироза е променена: хепаталният клирънс на изходната молекула се намалява наполовина. Количеството на образувания периндоприлат обаче не се намалява и поради това не се налага коригиране на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания на хронична токсичност (с плъхове и маймуни), прицелните органи са бъбреците, като увреждането са обратими.
Не е установена мутагенност при изследвания *in vitro* или *in vivo*.

В проучвания за репродуктивна токсичност (с плъхове, мишки, зайци и маймуни) не са установени признаци на ембриотоксичност или тератогенност. Доказано е обаче, че инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, като клас, предизвикват неблагоприятни ефекти върху късното фетално развитие, имащи са резултат фетална смърт и конгенитални ефекти при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и увеличаване на пери- и постнаталната смъртност. Фертилитетът не е нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Калциев хлорид хексахидрат
Микрокристална целулоза
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (OPA/Al/PVC//Al): 10, 30, 60 или 90 таблетки, в кутия.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални указания за употреба

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№ 20210353 - Пренеса нео 5 mg
Рег.№ 20210354 - Пренеса нео 10 mg

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

Дата на първо разрешаване: 08.12.2021
Дата на последно подновяване: 16.04.2026

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

5 Март 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.