

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

PRENESSA таблета 2 mg

PRENESSA таблета 4 mg

PRENESSA таблета 8 mg

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Пренеса таблета 2 mg.

Секоја таблета содржи 2 mg периндорпил терт-бутиламин, еквивалентен на 1,669 mg периндоприл.

Пренеса таблета 4 mg.

Секоја таблета содржи 4mg периндоприл терт-бутиламин, еквивалентен на 3,34 mg периндоприл.

Пренеса таблета 8 mg.

Секоја таблета содржи 8mg периндоприл терт-бутиламин, еквивалентен на 6,68 mg периндоприл.

Екципиенс(и) со познато дејство: лактоза монохидрат.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Таблетите од 2 mg се бели, округли и благо биконвексни.

Таблетите од 4 mg се бели, овални, благо биконвексни, со разделна линија од едната страна на таблетата.

Таблетите може да се поделат на две еднакви половини.

Таблетите од 8 mg се бели, округли, благо биконвексни, со разделна линија од едната страна на таблетата.

Таблетите може да се поделат на две еднакви половини.



### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Хипертензија

Терапија на хипертензија.

Срцева слабост

Терапија на симптоматска срцева слабост.

Мозочен удар

45

Во комбинација со индапамид, за превенција на рекурентен мозочен удар кај пациенти со историја на цереброваскуларни заболувања.

#### Стабилна коронарна артериска болест

Редукција на ризикот за појава на кардијални настани кај пациенти со историја на миокардијален инфаркт и/или реваскуларизација.

## **4.2 Дозирање и начин на употреба**

### Дозирање

#### Хипертензија

Периндоприл може да се употребува како монотерапија или во комбинација со други антихипертензивни (погледнете во деловите 4.3, 4.4, 4.5, и 5.1).

Препорачана почетна доза е 4 mg еднаш дневно, наутро.

Пациентите кај кои ренин-ангиотензин-алдостерон системот е силно активиран (на пример, при реноваскуларна хипертензија, намалување на волуменот и/или солта, срцева декомпензација или тешка хипертензија), може да почувствуваат прекумерен пад на крвниот притисок на почетокот на терапијата. Кај овие пациенти, се препорачува почетна доза од 2 mg и медицински надзор на почеток на терапијата.

По терапија од еден месец, дозата може да се зголеми на 8 mg еднаш дневно.

Воведувањето на инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот ензим кај пациентите кои земаат диуретици може да предизвика симптоматска хипотензија. Потребна е претпазливост бидејќи кај овие пациенти може да се намалени волуменот и/или солта. Според тоа, се препорачува прекин на терапијата со диуретик 2 до 3 дена пред започнување на терапијата со периндоприл (погледнете во дел 4.4).

Кај пациентите со хипертензија кај кои не е препорачливо да се прекине диуретикот пред започнување на терапијата со периндоприл, се препорачува почетна доза од 2 mg еднаш дневно. Потребно е следење на бубрежната функција и на серумскиот калиум. Последователните дози на периндоприл треба да се прилагодат во согласност со висината на крвниот притисок. Ако е потребно, диуретикот може да се продолжи.

Кај постари пациенти, терапијата треба да се започне со доза од 2 mg. По еден месец, дозата може да се зголеми на 4 mg, а ако е потребно, и на 8 mg еднаш дневно. Дозирањето кај постарите пациенти треба да се прилагодува во зависност од нивната бубрежна функција. (погледнете во табелата подолу).

#### Симптоматска срцева слабост

Се препорачува периндоприлот, кој е вообичаено асоциран со диуретици кои не го штедат калиумот и/или дигоксин и/или бета-блокатор, да се воведува во терапијата под строг медицински надзор со препорачана почетна доза од 2 mg земена наутро. Оваа доза може да се зголеми за 2 mg на интервали не помали од 2 недели се до 4 mg еднаш дневно ако добро се поднесуваат. Дозирањето на периндоприл треба да се прилагоди во согласност со висината на крвниот притисок кај секој пациент поединечно.

При тешка срцева слабост и кај други пациенти за кои се смета дека се со висок ризик (пациенти со нарушена ренална функција и тенденција да имаат електролитни нарушувања, пациенти кои се на истовремена терапија со диуретици и/или на терапија со вазодилаторни лекови), терапијата треба да започне под внимателен надзор (погледнете во дел 4.4).

Кај пациентите кои се со висок ризик за симптоматска хипотензија, како што се пациентите со намалено количество на сол со или без хипонатремија, пациентите со хиповолемија или пациентите кои примале силна терапија со диуретици, треба да се корелираат овие состојби, ако е возможно, пред започнување на терапијата со Пренеса. Потребно е внимателно следење на крвниот притисок, бубрежната функција и серумскиот калиум, како пред, така и за време на терапијата со периндоприл (погледнете во дел 4.4).

#### Превенција на рекурентна на мозочен удар

Почетна доза на периндоприл кај пациентите со историја на цереброваскуларни нарушувања е 2 mg дневно. По две недели, дозата треба да се зголеми на 4 mg дневно и да се администрира уште две недели пред да се воведи индапамид.

Терапијата може да се започне во било кој период, од две недели до неколку години по првиот мозочен удар.

#### Стабилна коронарна артериска болест:

Периндоприл треба да се воведи во терапијата со доза од 4 mg еднаш дневно во период од две недели, а потоа дозата да се зголемува до 8 mg еднаш дневно, во зависност од реналната функција и во случај кога дозата од 4 mg добро се поднесува.

На постарите пациенти треба да им се даде доза од 2 mg еднаш дневно во период од една недела, потоа 4 mg еднаш дневно следната недела, пред да се зголеми дозата до 8 mg еднаш дневно во зависност од реналната функција (погледнете во Табела 1 ``Прилагодување на дозирањето при ренални нарушувања``). Дозата треба да се зголеми само ако претходната доза добро се поднесува.

#### Бубрежни оштетувања

Кај пациентите со бубрежни оштетувања, дозирањето на периндоприл треба да се прилагоди во согласност со степенот на бубрежното оштетување. Вообичаено, следењето на состојбата на пациентот вклучува и редовно мерење на серумскиот калиум и креатинин.

Табела 1: Прилагодување на дозирањето при ренални нарушувања

| Креатинин клиренс                                                           | Препорачани дози            |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| креатинин клиренс 60 ml/min (1 ml/s)                                        | 4 mg на ден                 |
| креатинин клиренс помеѓу 30 ml/min (0,5 ml/s) и 60 ml/min (1 ml/s)          | 2 mg на ден                 |
| креатинин клиренс помеѓу 15 ml/min (0,25 ml/s) и 30 ml/min (0,5 ml/s)       | 2 mg секој втор ден         |
| пациенти на хемодијализа (креатинин клиренс помал од 15 ml/min (0,25 ml/s)) | 2 mg на денот на дијализата |

Дијализниот клиренс на периндоприлат е 70 ml/min (1,17 ml/s). Кај пациентите кои се на хемодијализа, дозата треба да се земе по дијализата.

#### Хепатални оштетувања

Не е потребно прилагодување на дозите кај пациентите со хепатални оштетувања (погледнете во деловите 4.4 и 5.2).

#### Употреба кај деца

Не се утврдени ефикасноста и безбедноста при употребата кај деца. Податоците што се достапни во моментот се опишани во дел 5.1, но не може да се даде препорака за дозирањето. Не се препорачува администрација на периндоприл кај деца и адолесценти на возраст под 18 години (погледнете во дел 4.4).

#### Начин на администрација

Се препорачува лекот да се зема еднаш дневно, наутро, пред појадок.

Дозата треба да биде прилагодена за секој пациент поединечно во зависност од неговата состојба (погледнете во дел 4.4) и одговорот на терапијата.

### 4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција, на некои други АКЕ инхибитори или на било кои од помошните супстанции наведени во дел 6.1.

Историја на ангиоедем по администрација на други АКЕ инхибитори.



Херeditарен или идиопатски ангиоедем.

Второ и трето тромесечје од бременоста (погледнете во деловите 4.4 и 4.6).

Истовремената употреба со производи што содржат алискирен кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално нарушување ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) е контраиндицирана (погледнете во деловите 4.5 и 5.1).

Истовремена употреба со сакубитрил/валсартан. Периндоприл не смее да биде инициран порано од 36 часа по последната доза на сакубитрил/валсартан (погледнете исто така во деловите 4.4 и 4.5).

Екстракорпорални третмани што доведуваат до контакт на крвта со негативно наелектризиран површини (погледнете во дел 4.5).

Значителна билатерална стеноза на бубрежна артерија или стеноза на артеријата до еден функционален бубрег (погледнете во дел 4.4).

#### **4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања**

##### Хипотензија

АКЕ инхибиторите може да предизвикаат пад на крвниот притисок. Ретко, кај пациентите со некомплицирани хипертензија, забележана е симптоматска хипотензија по земање на почетната доза. Најверојатно се јавува кај пациентите кај кои е намален волуменот поради терапија со диуретик, рестрикција на сол во исхраната, дијализа, дијареа или повраќање (погледнете во деловите 4.5 и 4.8). Кај пациентите со срцева слабост, со или без асоцирана ренална инсуфициенција, може да се појави симптоматска хипотензија. Почесто се јавува кај пациенти со потешка срцева слабост кои употребуваат високи дози на диуретици на Хенлеовата петелка, пациенти со хипонатремија или бубрежни оштетувања. Потребно е следење на овие пациенти на почетокот на терапијата и при прилагодување на дозите. Истото се однесува и на пациентите со исхемично срцево или цереброваскуларно заболување кај кои прекумерниот пад на крвниот притисок може да доведе до миокардијален инфаркт или цереброваскуларен настан.

Во случај да се појави хипотензија, пациентот треба да се постави во лежечка положба и ако е неопходно да се администрира интравенска инфузија од 0,9% раствор на натриум хлорид за експанзија на волуменот на плазмата. Минливата хипотензија не е контраиндикација за третман со периндоприл. Откако ќе се корегираат крвниот притисок и плазма волуменот, вообичаено пациентите добро ги поднесуваат натамошните дози.

Кај некои пациенти со срцева слабост кои имаат нормален или низок крвен притисок, за време на терапијата со периндоприл може да настане дополнително снижување на крвниот притисок. Овој ефект е предвидлив и вообичаено не е причина за прекин на терапијата. Ако хипотензијата стане симптоматска, потребно е намалување на дозата и/или прекин на диуретикот и/или на периндоприл.

##### Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен го зголемува ризикот од појава на хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи и акутна бубрежна инсуфициенција). Поради тоа не се препорачува двојна блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен (погледнете во деловите 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно неопходна, таа треба да се применува под надзор на специјалист и со чест мониторинг на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок. АКЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти коишто боледуваат од дијабетична нефропатија.

##### Стеноза на аорталната или митралната вентил/хипертрофична кардиомиопатија

Како што е случај и со другите АКЕ инхибитори, потребна е претпазливост при давањето на периндоприл кај пациенти со стеноза на митралната вентил и со опструкција на левовентрикуларниот тракт кој води до аортата (стеноза на аорталната вентил и хипертрофична кардиомиопатија).





### Ренални оштетувања

Кај пациентите со ренални оштетувања (креатинин клиренс понизок од 1 ml/s), дозата треба да се прилагоди во согласност со креатинин клиренсот (погледнете во дел 4.2) и потоа во согласност со одговорот од терапијата. Потребно е редовно следење на нивото на креатинин и калиум во серумот.

Кај пациентите со срцева слабост, хипотензијата на почетокот од терапијата може да доведе до оштетување на бубрежната функција. Кај овие пациенти, беше забележана акутна бубрежна слабост, вообичаено реверзибилна.

Кај некои пациенти со билатерална ренална артериска стеноза или стеноза на артеријата на едниот бубрег кои биле третирани со АКЕ инхибитори беа забележани реверзибилни покачувања на уреа и креатинин (по прекин на терапијата).

Зголемени нивоа на уреа и креатинин се јавуваат почесто кај пациентите со ренална инсуфициенција. Кај пациентите со реноваскуларна хипертензија постои зголемен ризик за појава на тешка хипотензија и бубрежна слабост. Кај овие пациенти, терапијата треба да се започне под строг медицински надзор со ниски дози и внимателно титрирање на дозата. Бидејќи третманот со диуретици може да е факторот кој е одговорен за горенаведеното, тие треба да се повлечат од терапија и да се следи бубрежната функција за време на првите недели од терапијата со периндоприл.

Кај некои пациенти со хипертензија без очигледно претходно постоечко бубрежно заболување кои земале периндоприл во комбинација со диуретик, се појавија минорни и транзиторни зголемувања на нивоата на серумска уреа и креатинин. Ова поверојатно се случува кај пациентите со претходно постоечки бубрежни нарушувања. Во тој случај, потребно е намалување на дозите на АКЕ инхибиторот или повлекување на диуретикот од терапија или пак и едното и другото.

### Пациенти на хемодијализа

Кај пациентите дијализирани со мембрани со висок флуks и истовремено третирани со АКЕ инхибитори, беа забележани анафилактични реакции. Ако е потребна хемодијализа, треба да се употреби друг тип на мембрана за дијализирање.

### Трансплантација на бубрег

Не постојат искуства во врска со администрацијата на периндоприл кај пациенти со скорешна трансплантација на бубрег.

### Преосетливост/ангиоедем

Кај пациентите третирани со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го и периндоприл, ретко беше забележан ангиоедем на лицето, екстремитетите, усните, мукозните мембрани, јазикот, глотисот и/или ларинксот (погледнете во дел 4.8). Ова може да се случи во било кое време од терапијата. Во случај да настане ангиоедем, терапијата треба веднаш да се прекине и да се следи пациентот се додека не се повлечат сите симптоми. Ангиоедемот на лицето и усните вообичаено не треба да се третира, но може да се употребат антихистаминици за ублажување на симптомите на пациентот.

Ангиоедемот на ларинксот може да биде фатален. При ангиоедем на јазикот, глотисот или ларинксот кој може да предизвика опструкција на дишните патишта, потребно е веднаш да се администрира адреналин и да се обезбеди проодност на дишните патишта. Пациентот треба да се следи се додека не се повлечат сите симптоми.

АКЕ инхибиторите предизвикуваат повисок степен на ангиоедем кај пациентите со темна боја на кожа во споредба со пациентите со бела боја на кожа.

Пациентите со историја на ангиоедем кој не е поврзан со терапија со АКЕ инхибитори може да бидат подложени на поголем ризик за појава на ангиоедем за време на земањето на АКЕ инхибитор (погледнете во дел 4.3).

Интестинален ангиоедем ретко е пријавен кај пациенти кои биле третирани со АКЕ инхибитори. Кај овие пациенти се појави абдоминална болка (со или без гадење или повраќање); во некои случаи немаше претходен фацијален едем и нивоата на C-1 естераза беа нормални. Ангиоедемот беше дијагностициран со процедура која



вклучува абдоминален СТ скен, или ултразвук или при операција и симптоми кои се повлекуваат по прекин на терапијата со АКЕ инхибитор. Интестинален ангиоедем треба да биде вклучен во диференцијална дијагноза кај пациенти кои се на терапија со АКЕ инхибитори и кај кои има абдоминална болка.

Истовремена употреба на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана како резултат на зголемен ризик за ангиоедем. Терапија со сакубитрил/валсартан не треба да се иницира порано од 36 часа по последната доза на периндоприл. Терапијата со периндоприл не смее да се започне порано од 36 часа по последната доза од сакубитрил/валсартан (погледнете во дел 4.3 и 4.5).

Кај пациентите кои земаат истовремено АКЕ инхибитори со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да се зголеми ризикот за ангиоедем (на пр. отекување на дишните патишта или јазикот, со или без респираторно нарушување) (погледнете во дел 4.5). Потребна е претпазливост кога се започнува терапија со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин кај пациенти кои веќе земаат АКЕ инхибитори.

Истовремена употреба на mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) Пациентите кои се на истовремена терапија со mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) може да бидат изложени на зголемен ризик од појава на ангиоедем (на пр. отекување на дишните патишта или јазикот, со или без респираторно нарушување) (погледнете во дел 4.5).

#### Анафилактоидни реакции за време на LDL афереза

Пациентите кои се на терапија со АКЕ инхибитори за време на LDL афереза со декстран сулфат може ретко да почувствуваат живото-загрозувачки анафилактоидни реакции. Овие реакции може да се избегнат со привремено повлекување на АКЕ инхибиторот од терапијата пред секоја афереза.

#### Анафилактоидни реакции за време на десензитизација

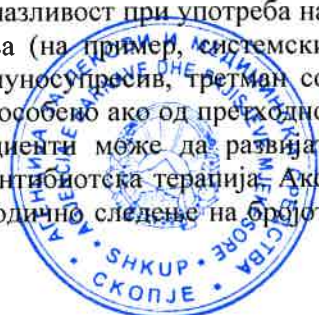
Пациентите кои се на терапија со АКЕ инхибитори за време на десензитизација со отров од оси или пчели може ретко да почувствуваат живото-загрозувачки анафилактоидни реакции. Овие реакции може да се избегнат со привремено повлекување на АКЕ инхибиторот од терапијата пред секоја десензитизација.

#### Хепатални оштетувања

За време на терапијата со АКЕ инхибитори, ретко може да настане синдром кој започнува со холестатска жолтица и прогредира до фулминантна хепатална некроза, а понекогаш и смрт. Механизмот на настанување на овој синдром не е објаснет. Во случај да настане жолтица или изразени покачувања на црнодробните ензими за време на терапијата со АКЕ инхибиторот, веднаш треба да се прекине терапијата, внимателно да се следи пациентот и ако е потребно да му се даде терапија. (погледнете во дел 4.8).

#### Неутропенија/агранулоцитоза

Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија беа забележани кај пациентите кои земаа АКЕ инхибитори. Кај пациентите со нормална бубрежна функција и без други компликации, ретко се јавува неутропенија. Потребна е особена претпазливост при употреба на периндоприл кај пациентите со колагенски васкуларни нарушувања (на пример, системски лупус еритематозус, склеродерма), при истовремена терапија со имunosupresiv, третман со алопуринол или прокаинамид или пак комбинација од овие фактори, особено ако од претходно постои оштетување на бубрежната функција. Некои од овие пациенти може да развијат сериозни инфекции кои понекогаш не одговараат на интензивната антибиотска терапија. Ако кај овие пациенти се употребува периндоприл, се препорачува периодично следење на бројот



на бели крвни клетки. На пациентите треба да им се советува да пријават било какви знаци на инфекција

#### Етнички разлики

АКЕ инхибиторите може да предизвикаат повисока стапка на ангиоедем кај пациентите со црна боја на кожата во споредба со пациентите со бела боја на кожата. Како што е случај и со другите АКЕ инхибитори, така и периндоприл е помалку ефикасен во намалување на крвниот притисок кај пациентите со црна боја на кожата во споредба со пациентите со бела боја на кожата, најверојатно поради повисоката преваленца на состојби на низок ренин кај црната популација со хипертензија.

#### Кашлица

За време на терапијата со АКЕ инхибитори, може да се јави перзистентна, непродуктивна кашлица која се повлекува по престанок на терапијата. Таа треба да се земе во предвид како дел од диференцијалната дијагноза за кашлица.

#### Постари пациенти

Кај некои постари пациенти може да се забележи поголем одговор на АКЕ инхибиторите отколку кај помладите пациенти. Кај овие пациенти се препорачуваат пониски почетни дози и следење на бубрежната функција на почетокот на третманот.

#### Операција/анестезија

Кај некои пациенти на кои им следи поголема операција или за време на анестезијата со препарати кои предизвикуваат хипотензија, АКЕ инхибиторите, вклучувајќи го и периндоприл, може да го блокираат формирањето на ангиотензин II поради компензаторно ослободување на ренин. Потребно е привремено прекинување на терапијата, еден ден пред операцијата. Во случај АКЕ инхибиторот да не може да се повлече од терапија, хипотензијата може да се корегира преку експанзија на волумен.

#### Хиперкалиемија

АКЕ инхибиторите може да предизвикат хиперкалиемија затоа што го инхибират ослободувањето на алдостерон. Дејството вообичаено не е значајно кај пациенти со нормална ренална функција. Пациенти со ризик за развој на хиперкалиемија ги вклучуваат оние со ренална инсуфициенција, влошување на реналната функција, возраст ( $> 70$  години), интеркурентни настани како резултат на неконтролиран дијабетес мелитус, особено дехидрација, акутна кардијална декомпензација и метаболна ацидоза; или оние кои употребуваат истовремено диуретици кои штедат калиум, суплементи на калиум или замена за соли кои содржат калиум; или оние пациенти кои земаат други лекови асоцирани со зголемено ниво на калиум во серумот (на пр. хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол исто така познат и како триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерон или блокатори на рецепторите на ангиотензин). Хиперкалиемијата може да предизвика сериозни, понекогаш фатални аритмии. Диуреиците кои штедат калиум и блокаторите на рецепторите на ангиотензинот треба да се употребуваат со претпазливост кај пациенти кои се на терапија со АКЕ инхибитори, и треба да се следи нивото на калиум во серумот и реналната функција (погледнете во дел 4.5).

#### Пациенти со дијабетес

Кај пациентите со дијабетес третирани со орални антидијабетици или инсулин, потребно е внимателно следење на нивото на шеќер во крвта за време на првите неколку месеци од истовремената употреба со АКЕ инхибитори (погледнете во дел 4.5).





### Литиум

Комбинацијата на литиум и периндоприл генерално не се препорачува (погледнете во дел 4.5).

### Диуретици кои штедат калиум, калиум суплементи или супститути на сол кои содржат калиум

Генерално, не се препорачува комбинирање на периндоприл со диуретици кои штедат калиум, калиум суплементи или супститути на сол кои содржат калиум (погледнете во дел 4.5).

### Примарен алдостеронизам

Пациентите со примарен хипералдостеронизам генерално нема да одговорат на третманот со антихипертензивни лекови кои дејствуваат преку инхибиција на ренин-ангиотензин системот. Затоа, употребата на овој лек не се препорачува.

### Бременост

Не се препорачува употреба на АКЕ инхибитори за време на бременоста. Освен ако не се смета за неопходно продолжувањето на терапијата со АКЕ инхибитор, на пациентите кои планираат бременост треба да им се препорача некој друг антихипертензив кој има потврден безбедносен профил на употреба за време на бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, веднаш треба да се прекине третманот со АКЕ инхибитори и да се започне со друга соодветна терапија (погледнете во деловите 4.3 и 4.6).

### Посебни предупредувања за некои од помошните супстанции

Пренеса содржи лактоза. Пациентите кои имаат ретки наследни пореметувања како што се нетолеранција на галактоза, Ларр лактаза дефициенција или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

## **4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции**

### Сакубитрил/валсартан

Истовремена употреба на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана затоа што го зголемува ризикот за ангиоедем (погледнете во дел 4.3 и 4.4).

### Диуретици кои штедат калиум, додатоци на калиум или замена за сол која содржи калиум

Иако нивото на калиум во серумот вообичаено останува во нормалните граници, хиперкалемија може да настане кај некои пациенти кои се третирани со периндоприл. Диуретици кои штедат калиум (на пр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), додатоци на калиум, или замена за сол која содржи калиум кои може да доведат до значително зголемување на калиум во серумот. Потребно е внимание кога лекот периндоприл се коадминистрира со други лекови кои го зголемуваат нивото на калиум во серумот, како што се триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) за триметоприм е познато дека делува како диуретик кој штеди калиум како што е амилорид. Затоа, комбинацијата на периндоприл со горе споменатите лекови не се препорачува. Доколку е индицирана истовремена употреба, треба да се даде со претпазливост и со често следење на нивото на калиум во серумот.

Податоците од клиничките испитувања покажале дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон (системот RAAS) преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен била поврзана со зголемена фреквенција на несакани настани како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи и акутна бубрежна инсуфициенција) во споредба со употребата на само еден агенс со дејство на RAAS (погледнете во деловите 4.3, 4.4 и 5.1).

### **Лекови кои индицираат хиперкалемија**



Некои лекови или терапевтски класи може да ја зголемат појавата на хиперкалиемија: алискирен, соли на калиум, диуретици кои штедат калиум, АКЕ инхибитори, ангиотензин-II рецепторни антагонисти, НСАИЛ, хепарини, имуносупресивни лекови како што се циклоспорин или такролимус, триметоприм. Комбинацијата на овие лекови го зголемува ризикот за хиперкалиемија.

***Истовремена употреба е контраиндицирана (погледнете во дел 4.3)***

***Алискирен***

Кај пациенти со дијабетес или нарушена ренална функција, се зголемува ризикот за хиперкалиемија, влошување на ренална функција и кардиоваскуларен морбидитет и mortalитет.

***Истовремена употреба не се препорачува (погледнете во дел 4.4)***

***Алискирен***

Кај пациенти кои не се со дијабетес или со нарушена ренална функција, се зголемува ризикот за хиперкалиемија, влошување на реналната функција и кардиоваскуларен морбидитет и mortalитет.

***Истовремена терапија со АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин рецепторите***

Во литературата е пријавено дека пациенти со утврдена атеросклеротична болест, срцева слабост, или со дијабетес со оштетување на целен орган, истовремена терапија со АКЕ инхибитори и блокатори на рецепторите на ангиотензин е асоцирано со висока фреквенција на хипотензија, синкопа, хиперкалиемија, и влошување на реналната функција (вклучително и акутна ренална слабост) во споредба со употреба на единечен лек за системот на ренин-ангиотензин-алдостерон. Двојна блокада (на пр. комбинација на АКЕ инхибитор со антагонист на ангиотензин II рецепторите) треба да биде ограничена на индивидуално дефинирани случаи со блиско следење на реналната функција, нивото на калиум, и крвниот притисок.

***Естрамустин***

Ризик за зголемени несакани дејства како што се ангионевротичен едем (ангиоедем)

***Диуретици кои штедат калиум (на пр. триамтерен, амилорид...), калиумови соли***

Хиперкалиемија (потенцијално летална), особено поврзано со ренално нарушување (адитивни дејства на хиперкалиемија). Не се препорачува комбинацијата на периндоприл со горе споменатите лекови (погледнете во дел 4.4). Доколку сепак е индицирана истовремена употреба, треба да се употребува со претпазливост и со често следење на нивото на калиум во серумот. За употреба на спиронолактон при срцева слабост, погледнете подолу.

***Литиум***

Реверзибилно зголемување на концентрацијата на литиум во серумот и токсичноста се пријавени за време на истовремена администрација на литиум со АКЕ инхибитори. Употребата на периндоприл со литиум не се препорачува, но доколку комбинацијата на терапијата се смета за неопходна, потребно е внимателно следење на нивото на литиум во серумот (погледнете во дел 4.4).

***Истовремена употреба за која има потребно посебно внимание***

***Антидијабетици (инсулини, перорални хипогликемични лекови)***

Епидемиолошките испитувања покажаа дека истовремената администрација на АКЕ инхибитори и антидијабетици (инсулин или орални антидијабетици), може да предизвика



хипогликемија. Постои поголема веројатност хипогликемијата да се појави за време на првите недели од комбинираниот третман кај пациентите со бубрежни оштетувања.

#### *Баклофен*

Зголемено антихипертензивно дејство. Потребно е да се следи крвниот притисок и доколку е потребно да се адаптира дозирањето на антихипертензивите.

#### *Диуретици кои не штедат калиум*

Пациенти на терапија со диуретици, и особено оние кои немаат волумен и/или сол, може да доживеат прекумерно намалување на крвниот притисок по започнување на терапијата со АКЕ инхибитори. Можноста за хипотензивно дејство може да се намали со прекин на терапијата со диуретикот, со зголемување на волуменот или внесот на сол пред започнување на терапијата со ниски и прогресивни дози на периндоприл.

*При артериска хипертензија*, кога претходна терапија со диуретици може да предизвика намалување на сол/волумен, терапијата со диуретикот мора да се прекине пред започнување на АКЕ инхибиторот, во овој случај потоа може повторно да се воведи диуретик кој не штеди калиум или АКЕ инхибиторот мора да се започне со ниска доза и прогресивно да се зголемува.

*При конгестивна срцева слабост која се третира со диуретици*, терапијата со АКЕ инхибиторот треба да се започне во многу мали дози, евентуално по намалување на дозата на наведениот диуретик кој не штеди калиум.

Во сите случаи, реналната функција (ниво на креатинин) мора да се следи за време на првите неколку недели од терапијата со АКЕ инхибиторот.

#### *Диуретици кои штедат калиум (еплеренон, спиронолактон)*

Со еплеренон или спиронолактон во дози помеѓу 12,5 mg до 50 mg на ден и со дози на АКЕ инхибитор:

Во терапија на класа II-IV срцева слабост (NYHA) со ејекциона фракција < 40%, и претходно третирана со АКЕ инхибитори и loop диуретици, постои ризик за хиперкалемија, потенцијално летална, особено во случај на непочитување на препораките за препишување на оваа комбинација.

Пред започнување на терапијата со комбинацијата, проверете го отсуството на хиперкалемија и ренално нарушување.

Блиско следење на калемемијата и креатинемијата е препорачано во првиот месец од терапијата еднаш неделно на почетокот а потоа еднаш месечно.

#### *Нестероидни против воспалителни лекови (НСАИЛ), вклучително и аспирин $\geq 3$ g на ден*

Кога АКЕ инхибитори се користат истовремено со нестероидни против воспалителни лекови (на пр. ацетилсалицилна киселина во против воспалителни дози режими, COX-2 инхибитори и неселективни НСАИЛ), може да дојде до слабеење на антихипертензивното дејство. Истовремена употреба на АКЕ-инхибитори и НСАИЛ може да доведе до зголемен ризик за влошување на реналната функција, вклучително и можна акутна ренална слабост, и зголемување на калиум во серумот, особено кај пациенти со слаба претходна ренална функција. Коминацијата треба да се администрира со претпазливост, особено кај постари. Пациентите треба соодветно да се хидрираат и потребна е да се има во предвид следење на реналната функција по започнување на истовремена терапија и потоа периодично.

***Истовремена употреба за која има потреба од посебна грижа:***



### Антихипертензиви и вазодилататори

Истовремена употреба на овие лекови може да го зголеми хипотензивното дејство на периндоприл. Истовремена употреба со нитроглицерин и други нитрати, или други вазодилататори може понатака да го редуира крвниот притисок.

### Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

Зголемен ризик за ангиоедем, како резултат на дипептил пептидаза IV (DPP-IV) ја намалува активноста на глиптините, кај пациенти кои се на истовремена терапија со АКЕ инхибитори.

### Трициклични антидепресиви/антипсихотици/анестетици

Истовремената употреба на некои анестетици, трициклични антидепресиви и антипсихотици со АКЕ инхибиторите може да доведе до натамошна редукција на крвниот притисок (погледнете во дел 4.4).

### Симпатомиметици

Симпатомиметиците може да доведат до намалување на антихипертензивниот ефект на АКЕ инхибиторот.

### Злато

Нитроидни реакции (симптомите вклучуваат црвенило на лицето, гадење, повраќање и хипотензија) се пријавени ретко кај пациенти кои се на терапија со инјектибилно злато (натриум ауротиомалат) и истовремена терапија со АКЕ инхибитор вклучително периндоприл.

### Екстракорпорални третмани

Екстракорпорални третмани коишто доведуваат до контакт на крвта со негативно наелектризиран површини како што се дијализа или хемофилтрација со одредени мембрани со висок флуks (на пр. мембрани од полиакрилонитрил) и афереза на липопротеин со мала густина со декстран сулфат, поради зголемен ризик од појава на тешки анафилактични реакции (погледнете во дел 4.3). Доколку е неопходен таков третман, треба да се земе предвид користење на различен тип на мембрана за дијализа или на различна класа на антихипертензивни лекови.

### Рацекадоприл

Познато е дека АКЕ инхибиторите (на пример, периндоприл) предизвикуваат ангиоедем. Овој ризик може да се зголеми кога се користат истовремено со рацекадоприл (лек што се користи против акутна дијареја).

### mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темзиролимус)

Пациентите коишто се на истовремена терапија со mTOR инхибитори може да бидат изложени на зголемен ризик од ангиоедем (погледнете во дел 4.4)

### Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)

Пациентите коишто се на истовремена терапија со ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) може да бидат изложени на зголемен ризик од хиперкалиемија (погледнете во дел 4.4).

### Циклоспорин

Хиперкалиемија може да настане за време на истовремена употреба на АКЕ инхибитори со циклоспорин. Препорачливо е следење на нивото на калиум во серумот.





### Хепарин

Хиперкалемија може да настане за време на истовремена употреба на АКЕ инхибитори со хепарин. Препорачливо е следење на нивото на калиум во серумот.

## **4.6 Употреба за време на бременост и на лактација**

### Бременост

Не се препорачува употреба на АКЕ инхибитори за време на првите три месеци од бременоста (погледнете во дел 4.4). Употребата на АКЕ инхибитори е контраиндицирана за време на второто и третото тромесечје од бременоста (погледнете во деловите 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази кои се однесуваат на ризикот за тератогеност по изложување на АКЕ инхибитори за време на првото тромесечје од бременоста не се конклузивни, но сепак не може да се исклучи мало зголемување на ризикот. Освен ако не се смета за неопходно продолжувањето на терапијата со АКЕ инхибитор, на пациентите кои планираат бременост треба да им се препорача некој друг антихипертензив кој има потврден безбедносен профил на употреба за време на бременоста.

Кога ќе се дијагностицира бременост, веднаш треба да се прекине третманот со АКЕ инхибитори и да се започне со друга соодветна терапија.

Познато е дека изложувањето на терапија со АКЕ инхибитори за време на второто и третото тромесечје од бременоста предизвикува хумана фетотоксичност (намалена бубрежна функција, oligohydramnios, ретардација на осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна слабост, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во дел 5.3). Ако АКЕ инхибиторот бил употребуван за време на второто тромесечје од бременоста, се препорачува да се направи проверка на бубрежната функција со ултразвук и проверка на черепот. Децата чии мајки земале АКЕ инхибитори треба внимателно да се следат заради можна хипотензија (погледнете во деловите 4.3 и 4.4).

### Доење

Бидејќи не се достапни информации за употребата на периндоприл за време на доењето, не се препорачува негова употреба кај жени кои дојат и треба да се препорачаат алтернативни терапии со утврдени безбедносни профили на употреба при доењето, особено кога се работи за новороденче или предвремено родено дете.

### Плодност

Не бил забележан ефект врз репродуктивните перформанси или плодноста.

## **4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини**

Лекот Пренеса нема или има занемарливо мало влијание на способноста за возење и употреба на машини, но индивидуални реакции поврзани со низок крвен притисок може да настанат кај некои пациенти особено на почеток на терапијата или во комбинација со други антихипертензивни лекови.

Како резултат на ова способноста за возење или ракување со одредени машини може да биде нарушена.

## **4.8 Несакани дејства**

### **а. Резиме на безбедносниот профил**

Безбедносниот профил на периндоприл е во согласност со безбедносниот профил на АКЕ инхибиторите.



Најчестите несакани дејства што биле пријавени и забележани во клиничките испитувања во врска со периндоприл се: зашеметеност, главоболка, парестезија, вертиго, визуелни нарушувања, тинитус, хипотензија, кашлица, диспнеа, абдоминална болка, констипација, дијареја, дисгезија, диспепсија, повраќање, гадење, пруритус, осип, мускулни грчеви и астенија.

#### 6. Листа на несакани дејства

Несаканите дејства кои може да се појават за време на терапијата со периндоприл се класифицирани во следниве групи по редослед на честотата:

- Многу чести ( $\geq 1/10$ )
- Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )
- Помалку чести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ )
- Ретки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ )
- Многу ретки ( $< 1/10,000$ )
- Непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци)

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Честота на несакани дејства наведени по поединечни системи на органи:

#### Нарушувања на крвта и лимфниот систем помалку чести: еозинофилија

- многу ретки: намален хемоглобин и хематокрит, тромбоцитопенија, леукопенија/неутропенија, агранулоцитоза, панцитопенија, хемолитична анемија (кај поединечни пациенти со конгенитална дефициенција на глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа)

#### Метаболизам и нутритивни нарушувања:

- помалку чести\*: хипогликемија (погледнете во дел 4.4 и 4.5), хиперкалемија, која е реверзибилна по прекин на терапијата (погледнете во дел 4.4), хипонатремија.

#### Ендокрини нарушувања:

- ретки: синдром на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон (SIADH).

#### Психијатриски нарушувања

- помалку чести: нарушувања во однесувањето или нарушено спиење, депресија.

#### Нарушувања на нервниот систем

- чести: главоболка, зашеметеност, вертиго, парестезија;
- помалку чести\*: поспаност, синкопа
- многу ретки: конфузија.

#### Нарушувања на очите

- чести: нарушен вид.

#### Нарушувања на увото и ушниот лавиринт

- чести: тинитус.

#### Кардијални нарушувања

- помалку чести\*: палпитации, тахикардија
- многу ретки: аритмија, ангина пекторис
- (погледнете во дел 4.4), миокарден инфаркт, како резултат на прекумерна хипотензија кај високо ризични пациенти (погледнете во дел 4.4).

#### Васкуларни нарушувања:

- чести: хипотензија (и дејства поврзани со хипотензија)
- помалку чести\*: васкулитис



Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од

употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

#### 4.9 Предозирање

##### Симптоми

Податоците за предозирање кај луѓето се ограничени.

Симптомите на предозирање со АКЕ инхибитори вклучуваат: хипотензија, циркулаторен шок, нарушена рамнотежа на електролити, бубрежна слабост, хипервентилација, тахикардија, палпитации, брадикардија, зашеметеност, анксиозност и кашлица.

##### Третман

За третман на предозирање се препорачува администрирање на интравенска инфузија на солени раствор. Во случај на хипотензија, пациентот треба да се намести во шок позиција. Ако е достапен, корисен е и третманот со инфузија на ангиотензин II и/или катехоламини.

Периндоприлатот може да се отстрани од системската циркулација по пат на хемодијализа (погледнете во дел 4.4). Пејсмејкер е индициран при брадикардија резистентна на терапија. Потребно е постојано следење на виталните знаци, серумските електролити и концентрациите на креатинин.

### 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

#### 5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: АКЕ инхибитори, АТС код: C09AA04.

##### Механизам на дејство

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ), ензим кој го претвора ангиотензин I во ангиотензин II. Ангиотензин конвертирачкиот ензим или киназа II е ексопептидаза која е одговорна за претворање на ангиотензин I во вазоконстрикторот ангиотензин II и предизвикува деградација на вазодилаторот брадикинин во неактивен хептапептид. АКЕ инхибицијата доведува до редукција на ангиотензин II во плазмата што води до зголемена ренинска активност (преку инхибиција на негативната повратна спrega на ослободување на ренин) и опаѓање на секрецијата на алдостерон. Бидејќи АКЕ го инактивира брадикининот, инхибицијата на АКЕ исто така резултира и со зголемување на активност на циркулирачките и локалните каликреин-кинин системи (така го активира простагландинскиот систем). Веројатно е дека овој механизам придонесува за антихипертензивното дејство на АКЕ инхибиторите и е делумно одговорен за некои несакани дејства на овие лекови (на пр. кашлица).

Периндоприл дејствува преку неговиот активен метаболит, периндоприлат. Другите метаболити не покажуваат инхибиција на АКЕ активност *in vitro*.

##### Фармакодинамички ефекти

##### Хипертензија

Периндоприл е активен при сите степени на хипертензија: блага, умерена или тешка. Редукција на дијастолниот и систолниот крвен притисок се забележува во лежачка и седечка позиција. Периндоприл го намалува периферниот васкуларен отпор што води до намалување на крвниот притисок. Како последица на тоа, се зголемува периферниот крвоток без да има влијание врз срцевиот ритам.

Реналниот крвоток се зголемува, додека стапката на гломеруларна филтрација вообичаено останува непроменета.





Максимален антихипертензивен ефект се постигнува по 4 до 6 часа по еднократна доза на периндоприл; ефектот се одржува 24 часа и по 24 часа лекот се уште има од 87% до 100% од максималниот ефект.

Намалувањето на крвниот притисок се случува брзо. Кај пациентите кои одговараат на терапијата, нормализација се постигнува за еден месец и опстојува без појава на тахифилаксија. Прекилот на терапијата не предизвикува rebound ефект.

Кај мажите, беше потврдено дека периндоприл покажува вазодилаторни својства. Ја подобрува еластичноста на големите артерии, ги елиминира структуралните промени на малите артерии и ја намалува лево вентрикуларната хипертрофија.

Комбинираната терапија со тиазидни диуретици предизвикува синергистичен адитивен ефект. Исто така, комбинацијата на АКЕ инхибитор и диуретик го намалува ризикот за појава на хипокалемија предизвикана од диуретиците.

### Срцева слабост

Периндоприл ја редуцира работата на срцето со намалување на pre- и after-load.

Студиите кај пациенти со срцева слабост покажаа:

- редуција на лево и десно вентрикуларните притисоци на полнење,
- редуција на вкупниот периферен васкуларен отпор,
- зголемување на кардијалниот output и подобрување на кардијалниот индекс.

За време на компаративните студии со плацебо или други АКЕ инхибитори, иницијалната доза од 2 mg периндоприл кај пациенти со блага до умерена срцева слабост не беше асоцирана со некоја статистички значајна редуција на крвниот притисок во споредба со плацебо.

### Пациенти со историја на цереброваскуларни нарушувања

Мултицентрична, интернационална, двојно слепа, рандомизирана, плацебо контролирана студија ги испитуваше корисните ефекти од 4 годишен активен третман со периндоприл како монотерапија или во комбинација со диуретикот индапамид врз ризикот за рекурентен мозочен удар кај пациенти со историја на цереброваскуларни нарушувања (мозочен удар или транзиторни исхемични напади во последните 5 години). Примарна цел беше мозочниот удар. По просечно следење од 3,9 години, систолните и дијастолните притисоци беа намалени во просек за 9,0/4,0 mm Hg. Исто така, кај третираниите пациенти беше значајно намален ризикот за рекурентен мозочен удар, како исхемичен така и хеморагичен, односно за 28% во споредба со плацебо (10,1% наспроти 13,8%).

Исто така, беше забележано значајно намалување на вкупниот ризик:

- 33% намалување на ризикот за фатален или онеспособувачки мозочен удар,
- 26% намалување на ризикот за главни кардиоваскуларни настани (кардиоваскуларен морталитет, нефатален миокарден инфаркт и нефатален мозочен удар),
- 34% намалување на ризикот за деменција поврзана со мозочен удар и 45% намалување на ризикот за тешки когнитивни оштетувања поврзани со мозочен удар,
- 26% намалување на ризикот за големи коронарни артериски настани, вклучувајќи нефатален миокарден инфаркт или морталитет поради коронарно артериско заболување.

Горенаведените бенефити беа забележани без разлика на тоа дали пациентите имале хипертензија или нормален крвен притисок и независно од возраста, полот, видот на мозочен удар или присуството на дијабетес. Резултатите од студијата покажаа дека терапијата во времетраење од 5 години може да спречи еден мозочен удар на 23 пациенти и еден голем кардиоваскуларен настан на 18 пациенти.

### Педијатриска употреба

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на периндоприл кај деца и адолесценти на возраст под 18 години.

Во една отворена, не-компаративна клиничка студија кај 62 деца со хипертензија на возраст од 2 до 15 години со стапка на гломеруларна филтрација  $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , пациентите добија периндоприл со средна доза од 0,07 mg/kg. Дозата беше



индивидуализирана во согласност со профилот на пациентот и одговорот на крвниот притисок до максимална доза од 0,135 mg/kg/на ден.

59 пациенти го завршија периодот од 3 месеци, и 36 пациенти го завршија дополнителниот период од студијата, на пример беа следени најмалку 24 месеци (средно времетраење на студијата: 44 месеци).

Систолниот и дијастолниот крвен притисок остана стабилен од вклучувањето на последната проценка кај пациенти претходно третирани со други антихипертензивни лекови, и се намали кај наивни пациенти.

Повеќе од 75% од децата имаа систолен и дијастолен крвен притисок под 95ти перцентил при нивната последна проценка.

Безбедноста беше конзистентна со познатиот безбедносен профил за периндоприл.

#### Клиничка ефикасност и безбедност

Во две големи, рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET - (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) Глобална Крајна Студија со Телмисартан како монотерапија и во комбинација со Рамиприл) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - Ветерански прашања за Нефропатијата при Дијабетес)) била испитана употребата на комбинацијата на АКЕ инхибитор со ангиотензин II рецепторен блокатор.

ONTARGET е студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест, или со тип 2 дијабетес мелитус, придружена со докази за оштетување на крајни органи. VA NEPHRON-D е студија кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и дијабетична нефропатија.

Овие студии не покажале значаен корисен ефект врз функцијата на бубрезите и/или кардиоваскуларните исходи и mortalitetot, а бил забележан и зголемен ризик од појава на хиперкалемија, акутна бубрежна повреда и/или хипотензија во споредба со монотерапијата. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за другите АКЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокатори.

АКЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори поради тоа не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - Студија со Алискирен при дијабетес тип 2 со користење на кардиоваскуларно и бубрежно заболување како крајни цели) е студија дизајнирана со цел да се тестира користа од додавањето на алискирен на стандардната терапија со АКЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни блокатори кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и хронично бубрежно заболување, кардиоваскуларно заболување, или и двете заедно. Студијата била прекината рано, поради зголемениот ризик од појава на несакани исходи. Појавата на кардиоваскуларната смртност и срцев удар била почеста кај групата третирана со алискирен отколку кај плацебо групата, и исто така несаканите дејства и сериозните несакани дејства од интерес (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто пријавени кај групата третирана со алискирен, отколку кај групата третирана со плацебо.

## 5.2 Фармакокинетски својства

### Апсорпција и биотрансформација

По орална администрација, апсорпцијата на периндоприл е брза и максималните концентрации се постигнуваат за еден час. Биорасположивоста на лекот е 65-70%.  
Храната го намалува претворањето на периндоприл во периндоприлат, а со тоа и неговата биорасположивост, па затоа периндоприл треба да се зема перорално како еднакратна дневна доза наутро пред појадок.

Беше утврдена линеарна поврзаност помеѓу дозата на периндоприлот и неговата изложеност во плазмата.



### Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција изнесува околу 0,2 l/kg за неврзаниот периндоприлат. Врзувањето за протеините е мало (врзувањето на периндоприлат со ангиотензин конвертирачкиот ензим е помало од 30%), но зависи од концентрацијата.

### Метаболизам

Приближно 20% од вкупната количина на апсорбираниот периндоприл се претвора во активниот метаболит периндоприлат. Покрај активниот метаболит периндоприлат, од периндоприл се создаваат уште пет неактивни метаболити. Плазматскиот полуживот на периндоприл изнесува 1 час. Максималната концентрација на периндоприлат во плазмата се постигнува за 3 до 4 часа.

### Елиминација

Периндоприлатот се елиминира преку урината и крајниот полуживот на неврзаната фракција изнесува приближно 3 до 5 часа. Разложувањето на периндоприлат што е врзан за АКЕ доведува до „ефективен“ полуживот на елиминација од 25 часа; steady state се постигнува во период од 4 дена.

По повторена администрација, не се забележува акумулација на периндоприл.

### Постари пациенти

Кај постарите пациенти и кај оние со срцева или бубрежна слабост е намалена елиминацијата на периндоприлат.

### Ренално нарушување

Се препорачува прилагодување на дозите при ренална инсуфициенција во зависност од степенот на оштетувањето (креатинин клиренсот).

Дијализниот клиренс на периндоприлат е еднаков на 1.16 ml/s.

### Хепатално нарушување

Кинетиката на периндоприл е променета кај пациентите со цироза; хепаталниот клиренс на почетната молекула е намален за половина. Сепак, количината на создаден периндоприлат не е намалена и затоа не е потребно прилагодување на дозирањето

## **5.3 Предклинички податоци за безбедноста**

За време на студиите за испитување на хронична орална токсичност кај стаорци и мајмуни, беше забележано реверзибилно оштетување на бурезите.

Не беше утврдена мутагеност при *in vitro* и *in vivo* студиите.

Студиите за репродуктивна токсичност изведени кај стаорци, зајаци, глвци и мајмуни не покажаа знаци на директна ембриотоксичност или тератогеност. Сепак беше утврдено дека АКЕ инхибиторите предизвикуваат несакани дејства во касниот стадиум од феталниот развој кај глодарите (бубрежни оштетувања, зголемена фетална смрт и постнатален морталитет). Не беше забележана карциногеност за време на долготрајните студии кај стаорци и глвци.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на екципиенси**

лактоза монохидрат  
микрокристална целулоза  
натриум хидроген карбонат  
колоидна безводна силика  
магнезиум стеарат

### **6.2 Инкомпатибилности**



Не е применливо.

### **6.3 Рок на траење**

3 години.

### **6.4 Начин на чување**

Да се чува на температура до 30°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

### **6.5 Пакување**

*2 mg, 8 mg:*

Блистер пакување (алуминиумска фолија, PVC/PE/PVDC фолија): 30 таблети (3 блистер пакувања со 10 таблети) во кутија.

*4 mg:*

Блистер пакување (алуминиумска фолија, PVC/PE/PVDC фолија): 30 таблети (3 блистер пакувања со 10 таблети) во кутија.

Блистер пакување (алуминиумска фолија, PVC/PE/PVDC фолија): 30 таблети (1 блистер пакување со 30 таблети) во кутија.

### **6.6 Посебни мерки на претпазливост при складирање**

Без посебни барања.

## **7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, бр. 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија.

## **8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Таблети 2 mg (3x10): 11-876/2

Таблети 4 mg (3x10): 15-9559/12

Таблети 4 mg (1x30): 15-9559/12

Таблети 8 mg (3x10): 15-9560/12

## **9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО**

Таблети 2 mg (3x10): 31.03.2011/09.06.2015

Таблети 4 mg (3x10): 11.12.2007/26.02.2013

Таблети 8 mg (3x10): 11.12.2007/26.02.2013

## **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Септември 2022 година

