

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Миден 2 mg таблетки  
Myden 2 mg tablets

Миден 4 mg таблетки  
Myden 4 mg tablets

Миден 8 mg таблетки  
Myden 8 mg tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20110556/97/98</u>
Разрешение № <u>28529-31/31-08-2015</u>
Одобрение № .....

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Миден 2 mg таблетки  
Всяка таблетка съдържа 2 mg терт-бутиламинов периндоприл (perindopril tert-butylamine).  
Миден 4 mg таблетки  
Всяка таблетка съдържа 4 mg терт-бутиламинов периндоприл (perindopril tert-butylamine).  
Миден 8 mg таблетки  
Всяка таблетка съдържа 8 mg терт-бутиламинов периндоприл (perindopril tert-butylamine).

#### Помощни вещества с известно действие:

Миден 2 mg таблетки  
Всяка таблетка съдържа 29,665 mg лактоза, безводна.  
Миден 4 mg таблетки  
Всяка таблетка съдържа 59,330 mg лактоза, безводна.  
Миден 8 mg таблетки  
Всяка таблетка съдържа 118,660 mg лактоза, безводна.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Таблетките Миден 2 mg са бели до почти бели на цвят, кръгли, двойноизпъкнали, с надпис „D” от едната страна и „57” от другата страна.  
Таблетките Миден 4 mg са бели до почти бели на цвят, с форма на капсула, с надпис „D” от едната страна и „5” и „8” от двете страни на делителната черта на другата страна.  
Таблетките Миден 8 mg са бели до почти бели на цвят, кръгли, двойноизпъкнали, с надпис „D” от едната страна и „5” и „9” от двете страни на делителната черта на другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.



## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### **Хипертония**

Лечение на хипертония.

#### **Сърдечна недостатъчност**

Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.

#### **Стабилна коронарна болест на сърцето**

Намалява риска от сърдечно-съдови инциденти при пациенти с анамнеза за 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 повлияването на кръвното налягане.

#### **Хипертония**

Периндоприл може да се използва като монотерапия или в комбинация с други класове на антихипертензивна терапия (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Препоръчителната начална доза е 4 mg веднъж дневно, сутрин. При пациенти с висока активност на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (по-специално, реноваскуларна хипертония, солеви дисбаланс и/или хиповолемия, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) може да се наблюдава рязко понижение на кръвното налягане след първата доза. При тези пациенти се препоръчва начална доза от 2 mg, като при започване на лечението трябва да са под лекарско наблюдение.

Дозата може да се увеличи до 8 mg веднъж дневно след едномесечно лечение.

След започване на лечението с периндоприл може да възникне симптоматична хипотония. Това е по-вероятно при пациенти, които приемат успоредно и диуретици. По тази причина се препоръчва при тях лечението да се провежда с повишено внимание, тъй като може да са с хиповолемия и/или солеви дисбаланс.

Ако е възможно, приемът на диуретика трябва да се преустанови 2-3 дни преди началото на лечението с периндоприл (вж. точка 4.4).

При пациенти с хипертония, при които не може да се спре приема на диуретик, лечението с периндоприл трябва да започне с доза от 2 mg. Трябва да се проследяват бъбречната функция и серумният калий. Следващите дози на периндоприл трябва да се титрират в зависимост от отговора на кръвното налягане. При необходимост, лечението с диуретици може да се възобнови. При пациенти в напреднала възраст лечението трябва да започне с доза от 2 mg, която може постепенно да се увеличи до 4 mg след един месец, а след това, ако е необходимо, до 8 mg в зависимост от бъбречната функция (вж. таблицата по-долу).

#### **Симптоматична сърдечна недостатъчност**

Препоръчително е периндоприл в комбинация с калий-несъхраняващ диуретик и/или бета-блокатор да бъде назначаван под строг медицински контрол с препоръчителна начална доза от 2 mg, приемана сутрин. Ако се понася добре, тази доза може да се увеличи след 2 седмици до 4 mg веднъж дневно. Титрирането на дозата трябва да се основава на клиничния отговор на отделния пациент.



При тежка сърдечна недостатъчност и при други пациенти, които се смятат за високо рискови (пациенти с нарушена бъбречна функция и тенденция за електролитни нарушения, пациенти, получаващи едновременно лечение с диуретици и/или вазодилататори), лечението трябва да започне под внимателно наблюдение (вж. точка 4.4).

Пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, напр. пациенти със солеви дисбаланс с или без хипонатриемия, пациенти с хиповолемия или пациенти, които са получавали интензивно диуретично лечение, трябва да коригират тези състояния, ако е възможно, преди началото на лечението с периндоприл. Трябва да се следят отблизо кръвното налягане, бъбречната функция и серумният калий както преди, така и по време на лечение с периндоприл (вж. точка 4.4).

#### **Стабилна коронарна болест на сърцето**

Периндоприл трябва да се въведе в доза от 4 mg веднъж дневно в продължение на две седмици, след това да се увеличи до 8 mg веднъж дневно, в зависимост от бъбречната функция и при условие че дозата от 4 mg се понася добре.

Пациенти в напреднала възраст трябва да получават 2 mg веднъж дневно в продължение на една седмица, след това 4 mg веднъж дневно през следващата седмица, преди увеличаване на дозата до 8 mg веднъж дневно в зависимост от бъбречната функция (вж. таблица 1 „Корекция на дозата при бъбречно увреждане“).

Дозата може да се увеличи само ако предишната по-ниска доза се понася добре.

#### Специална популация:

##### *Пациенти с бъбречно увреждане:*

Дозата при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се основава на креатининовия клирънс, както е посочено в таблица 1 по-долу:

Таблица 1: корекция на дозата при бъбречно увреждане

Креатининов клирънс (ml/min) Препоръчителна доза	Креатининов клирънс (ml/min) Препоръчителна доза
Clcr $\geq$ 60	4 mg дневно
30 < Clcr < 60	2 mg дневно
15 < Clcr < 30	2 mg през ден
Пациенти на хемодиализа *	
Clcr < 15	2 mg в деня на диализата

\* Диализният клирънс на периндоприлат е 70 ml/min. При пациенти на хемодиализа дозата трябва да бъде взета 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 (под 18 години):*

Безопасността и ефикасността на периндоприл при деца и юноши (под 18 години) не са установени.

Поради това не се препоръчва употреба при деца и юноши.

#### Начин на приложение

За перорално приложение.

Препоръчително е периндоприл да се приема веднъж дневно, сутрин, преди хранене.



### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към периндоприл, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към друг АСЕ-инхибитор;
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предходно лечение с АСЕ-инхибитор;
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- Втори и трети триместър на бременност (вж. точки 4.4 и 4.6).

Едновременната употреба на Миден с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Стабилна коронарна болест на сърцето

Ако през първия месец на лечение с периндоприл се появи епизод на нестабилна ангина пекторис (без значение от тежестта), трябва да се извърши внимателна оценка на отношението полза/риск преди продължаване на лечението.

#### Хипотония

АСЕ-инхибиторите могат да доведат до спадане на кръвното налягане. Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония и е по-вероятно да се появи при пациенти с хиповолемия, напр. от диуретично лечение, диета с ограничено приемане на сол, диализа, диария или повръщане, или които имат тежка ренин-зависима хипертония (вж. точка 4.5 и 4.8). Симптоматична хипотония се наблюдава при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, с или без придружаваща бъбречна недостатъчност. Това е най-вероятно да се наблюдава при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, свързано с използването на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония началото на лечението и корекцията на дозата трябва да бъдат внимателно наблюдавани (вж. точки 4.2 и 4.8). Подобни съображения важат за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение по гръб и, ако е необходимо, трябва да получи интравенозна инфузия с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Преходен хипотензивен отговор не е противопоказание за прекъсване на лечението, което може да продължи обикновено без затруднения след повишаване на кръвно налягане вследствие на увеличаване на обема.

При някои пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност, които са с нормално или ниско кръвно налягане, вследствие употребата на периндоприл може да възникне допълнително понижаване на системното кръвно налягане. Този ефект е предвидим и обикновено не е причина за прекратяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи намаляване на дозата или прекратяване на лечението с периндоприл.

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

Както и при други АСЕ-инхибитори, периндоприл трябва да се назначава с повишено внимание при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изходящия тракт на лявата камера като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.



### **Бъбречно увреждане**

В случай на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min), началната доза периндоприл трябва да се коригира според креатининовия клирънс на пациента (вж. точка 4.2) и след това в зависимост от отговора на пациента към лечението. Периодичният контрол на калия и креатинина са част от обичайната медицинска практика при тези пациенти (вж. точка 4.8). При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, появата на хипотония след започване на лечението с АСЕ-инхибитори може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция. В тази ситуация се съобщава за остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.

При някои пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при единствен бъбрек, които са били лекувани с АСЕ-инхибитори, са наблюдавани повишение на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено обратими при прекратяване на лечението. Това е валидно в голяма степен при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако е налице и реноваскуларна хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне под строг медицински контрол с ниски дози и внимателно титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да допринесе за гореописаното, то трябва да се преустанови и бъбречната функция трябва да се контролира през първите седмици на лечение с периндоприл.

Някои пациенти с хипертония и без проява на предшестващо бъбречно-съдово заболяване са развили повишение на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено незначителни и преходни, особено когато периндоприл се прилага едновременно с диуретик. Това е по-вероятно да се появи при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане. Може да се налага намаляване на дозата и/или прекратяване приема на диуретика и/или периндоприл.

### **Пациенти на хемодиализа**

Докладвани са анафилактични реакции при пациенти на диализа с високо пропускливи мембрани и лекувани едновременно с АСЕ-инхибитор. При тези пациенти трябва да се обсъди използването на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

### **Бъбречна трансплантация**

Няма опит с приложението на периндоприл при пациенти с наскоро проведена бъбречна трансплантация.

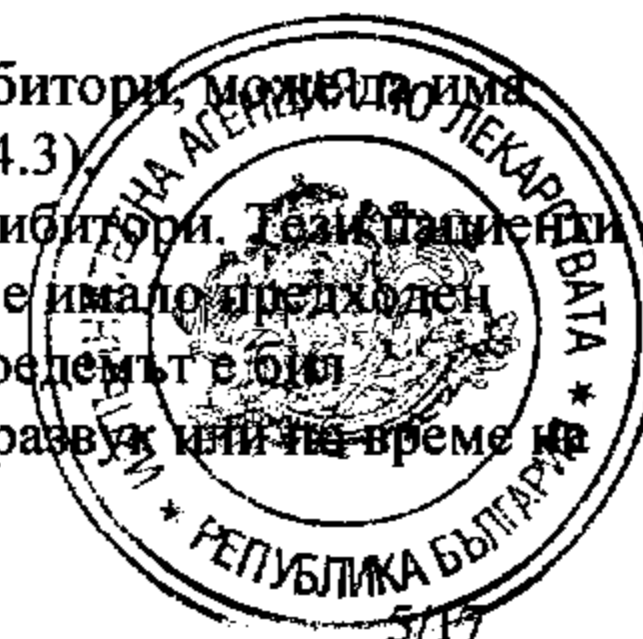
### **Свърхчувствителност/ангиоедем**

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). Той може да настъпи по всяко време на лечението. В такива случаи приемът на периндоприл трябва незабавно да се прекрати и да започне подходящо мониториране, което да продължи до пълното отзвучаване на симптомите. В случаите, когато отокът засяга само лицето и устните, състоянието обикновено се овладява без лечение, въпреки че прилагането на антихистаминови средства спомага за облекчаване на симптомите. Ангиоедем с оток на ларинкса може да бъде фатален. При засягане на езика, глотиса или ларинкса, при които може да настъпи обструкция на дихателните пътища, незабавно трябва да се приложи спешно лечение. Това може да включва приложение на адреналин и/или осигуряване на проходимост на дихателните пътища на пациента. Пациентът трябва да бъде под непрекъснато лекарско наблюдение до пълното и трайно отзвучаване на симптомите.

При пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с лечение с АСЕ-инхибитори, може да има повишен риск от ангиоедем, докато приемат АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.3).

Чревен ангиоедем се съобщава рядко при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори. Тези пациенти са с болки в корема (с или без гадене или повръщане); в някои случаи не е имало предходен ангиоедем на лицето и нивата на С-1 естеразата са били нормални. Ангиоедемът е била

диагностициран с процедури, включително СТ сканиране на корема, ултразвук или на време на



операция, като симптомите са отшумели след спиране на приема на АСЕ-инхибитора. Чревен ангиоедем, изразяващ се с болки в корема, трябва да се включи в диференциалната диагноза на пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори.

#### **Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL)**

В редки случаи при пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори, по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат, са наблюдавани животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции са избегнати чрез временно прекратяване приема на АСЕ-инхибитора преди всяка афереза.

#### **Анафилактични реакции по време на десенсибилизация**

Пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение (напр. отрова от ципокрили), получават анафилактични реакции. При същите пациенти тези реакции са били избегнати при временно прекратяване на приема на АСЕ-инхибиторите, но са се появили отново при непреднамерено повторно прилагане.

#### **Чернодробна недостатъчност**

В редки случаи АСЕ-инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до остра чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, получаващи АСЕ-инхибитори, които развият жълтеница или се установи подчертано повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на АСЕ-инхибитора и да получат подходящо медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

#### **Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия**

При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, са съобщени случаи на неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия.

При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори неутропенията се развива рядко. Периндоприл трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с колагенна васкуларна болест, на имunosупресивно лечение, лечение с алопуринол или прокаинамид или съчетание от тези усложняващи фактори, особено ако има вече съществуващо нарушение на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват тежки инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. Ако периндоприл се използва при такива пациенти, препоръчва се периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки, а пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават за всеки признак на инфекция (напр. болки в гърлото, висока температура).

#### **Раса**

АСЕ-инхибиторите причиняват по-висока честота на ангиоедем при чернокожи, отколкото при нечернокожи пациенти. Както и при други АСЕ-инхибитори, периндоприл може да бъде по-малко ефективен за понижаването на кръвното налягане при негроидната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-широкото разпространение на по-ниски ренинови нива в тази популация с хипертония.

#### **Кашлица**

Има съобщения за кашлица при употреба на АСЕ-инхибитори. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на лечението. Индуцираната от АСЕ-инхибитор кашлица трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза на кашлицата.



### **Хирургични интервенции/анестезия**

При пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или по време на анестезия с вещества с хипотензивен ефект, периндоприл може да блокира образуването на ангиотензин II, образуван вследствие на компенсаторното освобождаване на ренин. Лечението трябва да се прекрати един ден преди операцията. При поява на хипотония, за която се счита, че се дължи на този механизъм, тя може да се компенсира чрез увеличаване на обема.

### **Хиперкалиемия**

При някои пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително периндоприл, се наблюдава повишаване на серумния калий.

Рискови пациенти за развитието на хиперкалиемия са тези с бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни събития, поспециално дехидратиране, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или съдържащи калий заместители на солта, или при пациенти, приемащи други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин). Използването на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или съдържащи калий заместители на солта, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални, аритмии. Ако едновременната употреба на гореспоменатите вещества се счита за целесъобразна, те трябва да се използват с повишено внимание и с често мониториране на серумния калий (вж. точка 4.5).

### **Пациенти с диабет**

Пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, гликемичният контрол трябва да бъде внимателно наблюдаван през първия месец от лечението с АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.5).

### **Литий**

Комбинацията от литий и периндоприл обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

### **Калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта**

Комбинацията от периндоприл и калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта по принцип 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.

### **Бременност**

АСЕ-инхибитори не трябва да се включват по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АСЕ-инхибитор се смята за важно, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при



употреба по време на бременност. Когато бременността е диагностицирана, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е подходящо, трябва да започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### **Помощни вещества**

Поради наличието на лактоза, пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или лактазна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

#### **Лекарства, предизвикващи хиперкалиемия**

Някои лекарства или терапевтични класове могат да повишат честотата на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, НСПВС, хепарини, имunosупресори като циклоспорин или такролимус, триметоприм. Комбинацията от тези лекарства увеличава риска от хиперкалиемия.

#### **Противопоказана едновременна употреба (вж. точка 4.3):**

##### **Алискирен:**

При пациенти с диабет или с нарушена бъбречна функция, риск от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечно-съдова заболяемост и увеличаване на смъртността.

##### **Едновременно лечение с АСЕ инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер:**

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). Двойно блокиране (напр. чрез комбиниране на АСЕ-инхибитор с ангиотензин II рецепторен антагонист) трябва да се ограничи до индивидуално определени случаи, като внимателно се следи бъбречната функция, нивата на калий и кръвното налягане.

##### **Естрамустин:**

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

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

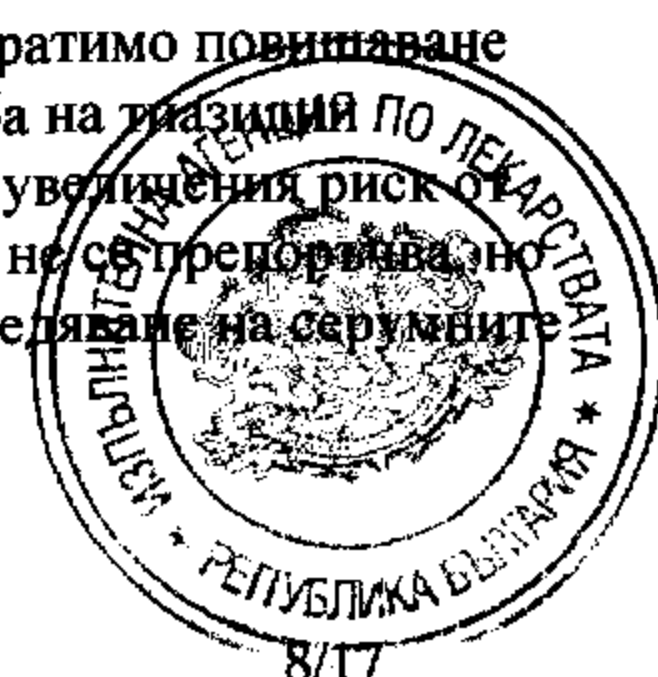
Хиперкалиемия (потенциално смъртоносна), особено заедно с бъбречно увреждане (адитивни хиперкалиемични ефекти).

Комбинацията на периндоприл с гореспоменатите лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако въпреки това едновременната употреба е показана, те трябва да се използват с повишено внимание и с често мониториране на нивата на серумния калий. За използване на спиронолактон при сърдечна недостатъчност, виж по-долу.

##### **Литий:**

При едновременно приложение на литий и АСЕ-инхибитори са съобщени обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да увеличи риска от литиева интоксикация и да засили вече увеличения риск от литиева токсичност с АСЕ-инхибитори. Употребата на периндоприл с литий не се препоръчва, но ако тази комбинация е необходима, трябва да се извършва внимателно проследяване на серумните нива на лития (вж. точка 4.4).

#### **Едновременна употреба, която изисква специално внимание:**





**Антидиабетни средства (инсулини, перорални хипогликемични средства):**

Епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да засили ефекта на понижаване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Този феномен е по-вероятно да настъпи през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

**Баклофен:**

Повишен антихипертензивен ефект. Мониторирайте кръвното налягане и адаптирайте антихипертензивна доза, ако е необходимо.

**Не-калий-съхраняващи диуретици:**

При пациенти, приемащи диуретици, и особено такива, които са с хиповолемия и/или солеви дисбаланс, може да се наблюдава прекомерно понижаване на кръвното налягане след започване на лечението с АСЕ-инхибитори. Възможността за хипотензивни ефекти може да бъде намалена чрез спиране на диуретика, чрез увеличаване на обема или приема на сол преди започване на лечение с ниски и увеличаващи се дози на периндоприл.

При артериална хипертония, когато предшестваща диуретична терапия е предизвикала загуба на соли /обем, или приемът на диуретика трябва да се спре преди започване на АСЕ инхибитора, в който случай приемът на не-калий-съхраняващ диуретик може да бъде подновен, или трябва да започне прием на АСЕ инхибитор с по-ниска доза и постепенно да се увеличава.

При лекувана с диуретик застойна сърдечна недостатъчност, приемът на АСЕ инхибитора трябва да се започне с много ниска доза, евентуално след намаляване на дозата на свързания не-калий-съхраняващ диуретик.

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

**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 сърдечна недостатъчност клас II-IV (NYHA) с фракция на изтласкване < 40%, предходно лекувана с АСЕ-инхибитори и бримкови диуретици, риск от хиперкалиемия, потенциално смъртоносна, особено в случай на неспазване на лекарското предписание за тази комбинация.

Преди започване на комбинацията проверете за отсъствие на хиперкалиемия и бъбречно увреждане.

През първия месец на лечението веднъж седмично в началото и месечно след това се препоръчва мониторинг на калиемията и креатинемията.

**Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително аспирин >3 g/ден:**

Когато АСЕ-инхибитори се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС), може да възникне намаляване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната



функция, включително остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с вече съществуваща намалена бъбречна функция. Тази комбинация трябва да се прилага с повишено внимание, особено в напреднала възраст. След започване на комбинираното лечение и периодично след това пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната им функция.

**Едновременна употреба, която изисква известно внимание:**

**Антихипертензивни средства и вазодилататори:**

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

**Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):**

Повишен риск от ангиоедем поради дипептидил пептидаза IV (DPP-IV), намалена активност поради глиптина при пациенти, едновременно лекувани с АСЕ инхибитор.

**Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици:**

Едновременната употреба на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ-инхибитори може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

**Симпатикомиметици:**

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

**Злато:**

Нитритоидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) се съобщават рядко при пациенти на лечение с инжекционно злато (натриев ауротиомалат) и съпътстваща терапия с АСЕ-инхибитори, включително периндоприл.

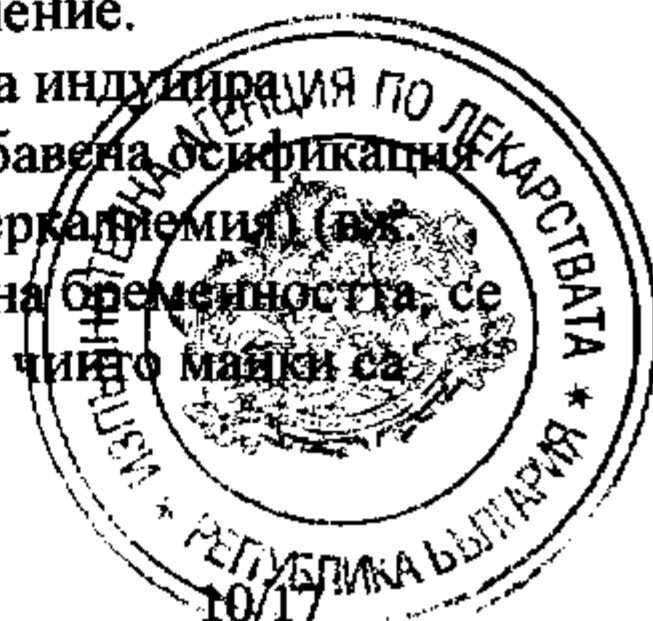
**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

**Бременност**

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

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ-инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни, но не може да се изключи леко повишение на риска. Освен ако продължаването на лечението с АСЕ-инхибитор се смята за важно, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато бременността е диагностицирана, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е подходящо, трябва да започне алтернативно лечение.

Експозиция на АСЕ-инхибитор през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност при човека (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалемия) (вж. точка 5.3.). В случай на експозиция на АСЕ-инхибитор през втория триместър на бременността, се препоръчва контрол с ултразвук на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са



приемали АСЕ-инхибитори, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Кърмене

Тъй като няма налична информация по отношение на употребата на периндоприл по време на кърмене, периндоприл не се препоръчва и за предпочитане са алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

#### Фертилитет

Липсва ефект върху репродуктивните способности и фертилитета.

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

Периндоприл няма пряко влияние върху способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти, особено в началото на лечението или в комбинация с друго антихипертензивно лекарство, могат да се появят индивидуални реакции, свързани с ниско кръвно налягане. В резултат на това, способността за шофиране или работа с машини може да се наруши.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Следните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на лечение с периндоприл, са подредени по честота по следния начин: Много чести ( $\geq 1/10$ ); Чести (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); Нечести (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); Редки (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); Много редки ( $< 1/10\ 000$ ); С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

#### **Нарушения на кръвта и лимфната система:**

Много редки: понижение на стойностите на хемоглобина и хематокрита, тромбоцитопения, левкопения/неутропения, агранулоцитоза или панцитопения, хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на Г-6ФДХ.

#### **Нарушения на метаболизма и храненето:**

Нечести: хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5), хиперкалиемия, обратима при прекратяване на лечението (вж. точка 4.4), хипонатриемия.

#### **Психични нарушения:**

Нечести: нарушения на настроението или съня.

#### **Нарушения на нервната система:**

Чести: главоболие, замаяване, световъртеж, парестезия;

Нечести: сънливост, синкоп;

Много редки: обърканост.

#### **Нарушения на очите:**

Чести: нарушение на зрението.

#### **Нарушения на ухото и лабиринта:**

Чести: шум в ушите.

#### **Сърдечни нарушения:**

Нечести: сърцебиене, тахикардия;



Много редки: аритмия, ангина пекторис и миокарден инфаркт, вероятно вследствие на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4).

**Съдови нарушения:**

Чести: хипотония и ефекти, свързани с хипотонията;

Нечести: васкулит.

Много редки: мозъчен инсулт, вероятно вследствие на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4);

**Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:**

Чести: кашлица, задух;

Нечести: бронхоспазъм;

Много редки: еозинофилна пневмония, ринит.

**Стомашно-чревни нарушения:**

Чести: гадене, повръщане, коремни болки, дисгезия, диспепсия, диария, запек;

Нечести: сухота в устата;

Много редки: панкреатит.

**Хепатобилиарни нарушения:**

Много редки: хепатит от цитолитичен или холестатичен тип (вж. точка 4.4).

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**

Чести: обрив, сърбеж;

Нечести: ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса, уртикария (вж. точка 4.4), реакции на фоточувствителност, пемфигоид;

Много редки: еритема мултиформе.

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:**

Чести: мускулни крампи;

Нечести: артралгия, миалгия.

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:**

Нечести: бъбречна недостатъчност;

Много редки: остра бъбречна недостатъчност.

**Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:**

Нечести: еректилна дисфункция.

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:**

Чести: астения;

Нечести: изпотяване, болка в гърдите, неразположение, периферен оток, пирексия.

**Изследвания:**

Могат да се появят повишение на кръвната урея, плазмения креатинин, хиперкалиемия, обратими при спиране, особено при наличието на бъбречна недостатъчност, тежка сърдечна недостатъчност и реноваскуларна хипертония. Повишение на чернодробните ензими и серумния билирубин се наблюдава рядко.

**Клинични изпитвания:**



По време на рандомизирания период на проучването EUROPA са събрани само сериозни нежелани реакции. Малко пациентите са получили сериозни нежелани реакции: 16 (0,3%) от 6 122 пациенти на периндоприл и 12 (0,2%) от 6 107 пациенти на плацебо. При пациентите, лекувани с периндоприл, хипотония е наблюдавана при 6, ангиоедем при 3 и внезапен сърдечен арест при 1 пациент. Повече пациенти са изтеглени за кашлица, хипотония или друг вид непоносимост на периндоприл, отколкото на плацебо, съответно 6,0% (N = 366) спрямо 2,1% (N = 129).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
Тел.: +35 928903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9 Предозиране

### **Симптоми**

Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ-инхибитори, могат да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, тревожност и кашлица.

### **Лечение**

Препоръчителното лечение при предозирането е интравенозна инфузия на разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение за лечение на шок. Ако е възможно, може да се обмисли лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозно приложение на катехоламини. Периндоприл може да бъде изведен от общото кръвообращение чрез хемодиализа. (вж. точка 4.4). Лечение с пейсмейкър е показано за резистентна на лечение брадикардия. Жизнените показатели, серумните електролити и креатинина трябва да се следят непрекъснато.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитор, обикновен, 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 на ангиотензин II, както и предизвиква разграждането на вазодилатора брадикинин до неактивен хептапептид. Инхибирането на АСЕ води до намаляване на ангиотензин II в плазмата, което води до повишена активност на плазмения ренин (чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка на освобождаване на ренина) и намаляване на секрецията на алдостерон. Тъй като АСЕ инактивира брадикинина, инхибирането на АСЕ също води до повишена активност на циркулиращата и локална каликреин-кининова системи (следователно и за активиране на простагландинова система). Възможно е този механизъм да спомага за хипотензивното действие на АСЕ.



инхибиторите и да е в известна степен отговорен за някои от техните странични реакции (напр. кашлица).

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

### Фармакодинамични ефекти

#### **Хипертония**

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония: лека, умерена, тежка; наблюдава се понижение на систолното и диастолното кръвно налягане както в легнало, така и в изправено положение.

Периндоприл понижава периферното съдово съпротивление, което води до понижение на кръвното налягане. В резултат на това се увеличава периферният кръвоток без ефект върху сърдечната честота.

По правило се увеличава бъбречният кръвоток, а стойността на гломерулната филтрация (GFR) обикновено не се променя.

Антихипертензивната активност е максимална между 4 и 6 часа след еднократна доза и се поддържа в продължение най-малко 24 часа: междинните ефекти са около 87-100% от максималните стойности.

Спадът на кръвното налягане настъпва бързо. При повлияващи се пациенти, нормализирането е възможно в рамките на месец и персистира без развитие на тахифилаксия.

Спирането на лечението не води до ребаунд ефект.

Периндоприл намалява лявокамерната хипертрофия.

Доказано е, че при хора периндоприл проявява вазодилаторни свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и намалява съотношението медиа/лумен на малките.

Допълнителна терапия с тиазиден диуретик води до синергичен ефект от адитивен тип.

Комбинацията от АСЕ-инхибитор и тиазид също така намалява риска от хипокалиемия, предизвикана от лечението с диуретици.

#### **Сърдечна недостатъчност:**

Периндоприл намалява работата на сърцето, като намалява пред- и след- натоварването.

Проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност са показали:

- понижаване на наляганията на пълнене на лявата и дясната камери,
- понижаване на общото периферно съдово съпротивление,
- увеличаване на сърдечния дебит и подобряване на сърдечния индекс.

В сравнителни изпитвания, първото приложение на 2 mg периндоприл при пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност не е било асоциирано със значимо понижение на кръвното налягане в сравнение с плацебо.

#### **Пациенти със стабилна коронарна болест на сърцето**

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

Дванадесет хиляди двеста и осемнадесет (12 218) пациенти на възраст над 18 години са били рандомизирани да получават периндоприл 8 mg (n=6 110) или плацебо (n=6 108).

Изпитваната популация е с доказана исхемична болест на сърцето, без данни за клинични признаци на сърдечна недостатъчност. Общо 90% от пациентите са имали предходен миокарден инфаркт и/или предшестваща коронарна реваскуларизация. Повечето от пациентите са получавали проучвания медикамент освен конвенционалното лечение, включващо инхибитори на тромбоцитната агрегация, липидопонижаващи агенти и бета-блокери.



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

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или 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 сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

След перорално приложение, абсорбцията на периндоприл е бърза и пиковата концентрация се достига в рамките на 1 час.

Плазменият полуживот на периндоприл е 1 час.

### Разпределение

Тъй както приемът на храна забавя конверсията до периндоприлат и следователно бионаличността, периндоприл терт-бутиламин трябва да се прилага орално в еднократна дневна доза сутрин, преди хранене.

Доказана е линейна връзка между дозата на периндоприл и плазмената му експозиция.

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

### Биотрансформация

Периндоприл е прекурсор. Двадесет и седем процента от приетата доза периндоприл достига кръвообращението като активен метаболит периндоприлат. Освен активният периндоприлат, периндоприл дава пет метаболита, всичките неактивни. Пиковата плазмена концентрация на периндоприлат се постига в рамките на 3 до 4 часа.



### Елиминиране

Периндоприлат се елиминира с урината, а окончателният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, което води до равновесно състояние в рамките на четири дни.

Елиминирането на периндоприлат намалява при хора в напреднала възраст, а също и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност.

### Бъбречно увреждане

Желателна е корекция на дозата при бъбречна недостатъчност в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс).

Диализният клирънс на периндоприлат е 70 ml/min.

### Чернодробно увреждане

Кинетиката на периндоприлат е променена при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на основната молекула е намален наполовина.

Въпреки това, количеството образуван периндоприлат не намалява, поради което не налага корекция на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В проучвания на хроничната токсичност при перорално приложение (плъхове и маймуни), целевият орган е бъбрекът, с обратими увреждания.

Не е наблюдавана мутагенност в *in vitro* или *in vivo* изпитвания.

Изпитванията на репродуктивната токсичност (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не са показали признаци на ембриотоксичност или тератогенност.

Въпреки това е установено, че инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим като клас индуцират неблагоприятни ефекти върху късното развитие на плода, което води до смърт на плода и вродени ефекти при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и повишаване на пери- и постнатална смъртност.

При дългосрочни проучвания при плъхове и мишки не е наблюдавана канцерогенност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Лактоза, безводна  
Силициев диоксид, хидрофобен колоиден  
Целулоза, микрокристална  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години





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

Съхранявайте при температура под 25°C. Съхранявайте в оригиналната опаковка и съхранявайте блистерите в ламинираната торбичка, която ги пази от влага. Използвайте в рамките на 60 дни след отваряне на торбичката. Пакетът съдържа сушител, да не се поглъща.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Миден таблетки са опаковани в PVC/PVdC- A1 фолио блистери, всеки блистер съдържа 10 таблетки. Три блистера са поставени допълнително в тройно ламинирана торбичка заедно със саше силикагел.

Картонената кутия съдържа един плик с 30 таблетки (3 блистера) и листовка.

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

Няма специални изисквания.

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

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

ALKALOID-INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana - Črnuče  
Словения  
Тел.: +386 1 300 42 90  
Факс: +386 1 300 42 91  
E-mail: info@alkaloid.si

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

Миден 2 mg таблетки Рег.№: 20110596

Миден 4 mg таблетки Рег.№: 20110597

Миден 8 mg таблетки Рег.№: 20110598

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

Дата на първо разрешаване: 7.10.2011

Дата на последно подновяване:

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

