

|  |
|--|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>       |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |
| Към Рег. № <u>20120224</u>                       |
| Разрешение № <u>4-17695/26.04.2012</u>           |
| Одобрение № <u>/</u>                             |

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Паксен 8 mg таблетки / Paxene 8 mg tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Паксен 8 mg таблетки:

Всяка таблетка съдържа 8 mg терт-бутиламинов периндоприл (perindopril tert-butylamine), еквивалентен на 6,676 периндоприл (perindopril).

Помощно вещество: Всяка таблетка съдържа 118,660 mg лактоза (lactose).

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

**Хипертония**

Хипертония

**Сърдечна недостатъчност**

Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.

**Стабилна форма на коронарна болест на сърцето**

Намаляване на риска от сърдечно-съдови болести при пациенти преживели инфаркт на миокарда и/или реваскуларизация.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

За перорално приложение.

Препоръчва се Паксен да се приема веднъж дневно, сутрин преди хранене с достатъчно количество течност (напр. вода).

Дозата трябва да бъде индивидуализирана, съобразно особеностите на пациента (вж. точка 4.4) и повлияването на артериалното налягане.

**Хипертония**

Паксен таблетки може да се използва като монотерапия или в комбинация с други класове антихипертензивни лекарства.

Препоръчителната начална доза е 4 mg веднъж дневно, сутрин.

При пациенти с висока активност на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (по конкретно при реновасална хипертония, нарушения на водно-солевия баланс и/или дехидратация, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) след приема на първата доза може да се наблюдава рязко понижаване на кръвното налягане. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 2 mg като при започване на лечението трябва да са под медицинско наблюдение.

След едномесечно лечение дозата може да бъде повишена до 8 mg веднъж дневно.

След началото на терапията с Паксен може да се появи симптоматична хипотония; това е по-вероятно да се наблюдава при пациенти, които приемат и диуретици. По тази



причина се препоръчва при тях лечението да се провежда с повишено внимание, тъй като такива пациенти може да имат нарушения на водно-електролитния баланс и/или дехидратация.

Ако е възможно диуретикът трябва да се спре 2 до 3 дни преди началото на лечението с Паксен таблетки (вж. точка 4.4).

При хипертоници, при които е невъзможно спиране на диуретичната терапия, лечението с Паксен таблетки трябва да започне с доза от 2 mg. Трябва да се контролират бъбречната функция и стойностите на серумния калий. След това дозата на Паксен таблетки трябва да се коригира според промените в кръвното налягане. Ако е необходимо, приемането на диуретик може да се поднови.

При пациенти в старческа възраст лечението трябва да започне от 2 mg като дозата може да бъде постепенно увеличена до 4 mg, след 1 месец до 8 mg, ако е необходимо, в зависимост от бъбречната функция (виж таблицата по-долу).

#### **Симптоматична сърдечна недостатъчност**

По принцип се препоръчва Паксен таблетки, в комбинация с не-съхраняващ калия диуретик и/или дигоксин и/или бета-блокери да бъде назначаван под строг медицински контрол с препоръчителна начална доза от 2 mg, приемани сутрин. Ако се понася добре от пациента, дозата може да бъде увеличена с 2 mg след период не по-кратък от 2 седмици до 4 mg веднъж дневно. Дозата трябва да се коригира на базата на клиничното повлияване на всеки отделен пациент.

При тежка сърдечна недостатъчност и при други пациенти, за които се счита, че са с висок риск (пациенти с нарушена бъбречна функция и тенденция за електролитни нарушения, получаващи успоредно и лечение с диуретици и/или вазодилататори) лечението трябва да започне под внимателно лекарско наблюдение, (вж. точка 4.4)

При пациенти, изложени на висок риск от симптоматична хипотония, напр. пациенти с нарушен водно-електролитен баланс, с или без хипонатриемия, пациенти с хиповолемия или такива, получавали масивна диуретична терапия, тези състояния трябва да бъдат коригирани, ако е възможно преди да се започне лечение с Паксен таблетки. Внимателно трябва да се следят артериалното налягане, бъбречната функция, серумния калий както преди, така и по време на лечението с Паксен таблетки (вж. точка 4.4).

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

Паксен трябва да се започне в начална доза от 4 mg веднъж дневно в продължение на две седмици, която да се увеличи до 8 mg веднъж дневно в зависимост от бъбречната функция и при условие, че дозата от 4 mg се понася добре от пациента. Пациенти в напреднала възраст трябва да получават 2 mg веднъж дневно в продължение на една седмица, след това 4 mg веднъж дневно една седмица, преди увеличаване на дозата до 8 mg веднъж дневно, в зависимост от бъбречната функция, (виж таблица 1 "Корекция на дозата при нарушена бъбречна функция"). Дозата може да се увеличи само ако предишната по-ниска доза се понася добре.

#### **Корекция на дозата при бъбречно увреждане**

При пациенти с нарушена бъбречна функция дозата трябва да се съобрази с посочените в таблица 1, по-долу, стойности на креатининовия клирънс:





Таблица 1: корекция на дозата при увредена бъбречна функция.

| Креатининов клирънс (ml/min)              | Препоръчителна доза    |
|---|------------------------|
| $Cl_{CR} \geq 60$                         | 4 mg дневно            |
| $30 < Cl_{CR} < 60$                       | 2 mg дневно            |
| $15 < Cl_{CR} < 30$                       | 2 mg през ден          |
| Пациенти на хемодиализа *, $Cl_{CR} < 15$ | 2 mg в деня на диализа |

\* Диализният клирънс на периндоприл е 70 ml/m. При пациенти на хемодиализа дозата трябва да се приема след диализата.

#### Корекция на дозата при чернодробни увреждания

При пациенти с чернодробни увреждания не се налага корекция на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### Деца и юноши (под 18 годишна възраст)

Не са провеждани изпитвания за ефикасност и безопасност на периндоприл при деца. Поради това не се препоръчва използването му при деца под 18 годишна възраст.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към периндоприл, към някое от помощните вещества, или към друг АСЕ-инхибитор;
- Анамнестични данни за ангиоедем, свързани с предшестващо лечение с АСЕ-инхибитори;
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- Втори или трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Стабилна форма на коронарна болест на сърцето

Ако през първия месец от лечението с периндоприл възникне симптоматика на нестабилна ангина пекторис (без значение от тежестта), трябва да се проведе внимателна оценка на съотношението риск/полза преди терапията да бъде продължена.

#### Хипотония

АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат спадане на артериалното налягане. Симптоматичната хипотония се наблюдава рядко при пациенти с хипертония без усложнения и е по-вероятно да се появи при дехидратирани пациенти, напр. чрез диуретици, ограничен прием на сол, диализа, диария или повръщане или които страдат от тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност с или без придружаваща бъбречна недостатъчност е била наблюдавана симптоматична хипотония. Това е най-вероятно да се наблюдава при пациенти с по-тежки степени на сърдечна недостатъчност, свързано

с употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционална бъбречна недостатъчност. При пациенти, изложени на висок риск от симптоматична хипотония началото на терапията и корекцията на дозата трябва да се извършват под внимателен лекарски контрол (вж. точки 4.2 и 4.8). Подобни съображения са в сила и при болни с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които рязкото понижаване на артериалното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдови инциденти.

При възникване на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение по гръб и ако е необходимо да се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор (разтвор на натриев хлорид 0,9%). Една преходна хипотензивна реакция не е противопоказание за по-нататъшно продължаване на лечението със съответните дози, чийто прием обикновено може да продължи без проблем след повишаване на артериалното налягане, вследствие на увеличаване на циркулаторен обем.

При някои пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, които са с нормално или ниско артериално налягане, в следствие употребата на периндоприл може да възникне допълнително понижаване на артериалното налягане. Този ефект е предвидим и обикновено не е причина за прекъсване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи понижаване на дозата или преустановяване на лечението с Паксен таблетки.

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

Както и останалите АСЕ-инхибитори, Паксен таблетки трябва да се назначава с повишено внимание на пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изходящия поток от лявата камера като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

#### **Бъбречни увреждания:**

В случай на бъбречни увреждания (креатининов клирънс < 60 ml/min) началната доза на периндоприл трябва да се коригира съобразно клирънса на креатинина (вж. точка 4.2), а след това дозата се определя като функция от отговора на пациента към лечението. При тези пациенти елемент от медицинската практика е рутинното проследяване на калия и креатинина (вж. точка 4.8)

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност появата на хипотония след започване на терапия с АСЕ-инхибитори може да доведе до по-нататъшно нарушаване на бъбречната функция. В такива ситуации има съобщения за развитие на обратима остра бъбречна недостатъчност.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при единствен бъбрек, които са били лекувани с АСЕ-инхибитори са наблюдавани повишени стойности на уреята и креатинина, обикновено обратими след прекратяване на лечението. Това е валидно в голяма степен при пациентите с бъбречна недостатъчност. При наличие, в допълнение, на реновазална хипертония съществува по-висок риск от развитие на тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При такива пациенти лечението трябва да започне под внимателно медицинско наблюдение с ниски дози и внимателното им титриране. Тъй като лечението с диуретици може да допринесе допълнително за гореописаното, то трябва да бъде преустановено и в течение на първите седмици на терапията с Паксен таблетки да се проследи бъбречната функция.

При някои пациенти с хипертония без прояви на предшестващо бъбречно-съдово заболяване се наблюдава повишение на стойностите на серумните урея и креатинин, което обикновено е незначително и бързо преходно, особено когато Паксен таблетки се прилага едновременно с диуретик. Това е по-вероятно да се появи при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаляване на дозата и/или прекратяване на лечението с диуретик и/или Паксен таблетки.





### **Пациенти на хемодиализа**

При пациенти диализирани с мембрани с висока скорост (high flux) и лекувани едновременно с АСЕ-инхибитори се съобщава за възникване на анафилактоидни реакции. При такива пациенти трябва да се разгледа използването на различен вид диализна мембрана или антихипертензивен медикамент.

### **Бъбречна трансплантация**

Няма натрупан опит по отношение прилагането на Паксен таблетки на пациенти със скоро проведена бъбречна трансплантация.

### **Свърхчувствителност / ангиоедем**

При пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори, включително Паксен таблетки, има получени редки съобщения за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.8). Това може да възникне във всеки момент по време на лечението. В такива случаи приложението на Паксен таблетки трябва веднага да бъде преустановено и да започне подходящо мониториране, което продължава до пълното изчезване на симптомите. В случаите, когато отокът се ограничи само на лицето и устните, състоянието по принцип се овладява без лечение, въпреки че прилагането на антихистаминови средства е полезно за облекчаване на симптомите.

Ангиоедем с оток на ларинкса може да бъде фатален. Когато е налице ангажиране на езика, глотиса или ларинкса и съществува вероятност за обструкция на дихателните пътища, незабавно трябва да се приложат спешни терапевтични мерки. Те може да включват приложението на адреналин и/или осигуряване на проходимост на дихателните пътища. Пациентът трябва да бъде под непрекъснато лекарско наблюдение до пълното и трайно отзвучаване на симптомите.

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим в по-висока степен предизвикват ангиоедем при чернокожи пациенти, отколкото при представители на други раси.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем, който не е бил свързан с прилагането на терапия с АСЕ-инхибитори може да са с по-висок риск от развитие на ангиоедем, докато получават АСЕ-инхибитори (вж. точка 4.3).

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

В редки случаи при пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори по време на афереза на липопротеините с ниска плътност с декстранов сулфат са наблюдавани животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез временно прекратяване на терапията с АСЕ-инхибитори преди всяка афереза.

### **Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация**

Пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизираща терапия (напр. *hymenoptera venom*) получават анафилактоидни реакции. При същите пациенти тези реакции са били избегнати чрез временно прекратяване приема на АСЕ-инхибитори, но те са се появявали отново при непреднамерена употреба при повторно натоварване.

### **Чернодробна недостатъчност**

В редки случаи приложението на АСЕ-инхибитори е било свързано с развитието на синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на развитие на този синдром не е ясен. 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 наблюдение. (вж.точка 4.8).

#### **Неутропения/Агранулоцитоза/Тромбоцитопения/Анемия**

При пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори има съобщения за развитие на неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При болните с нормална бъбречна функция и без допълнителни усложняващи фактори неутропения се развива рядко. Периндоприл трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с колагенни съдови заболявания, на имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или при комбинация от тези усложняващи фактори, особено при наличие на предварително съществуващо нарушение на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в някои случаи не отговарят на интензивна антибиотична терапия. Ако при такива пациенти се използва периндоприл, препоръчва се периодичен контрол на левкоцитния брой. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за всяка проява на инфекция.

#### **Расова принадлежност**

Относителният дял на случаите на ангиоедем, предизвикан от АСЕ-инхибитори е по-висок при чернокожи пациенти, отколкото при такива с друга расова принадлежност. Както при останалите АСЕ-инхибитори, периндоприл може да е по-слабо ефективен в понижаването на кръвното налягане при чернокожите, отколкото при не чернокожи, вероятно поради преобладаването на по-ниски ренинови нива сред чернокожата популация с хипертонична болест.

#### **Кашлица**

Има съобщения за поява на кашлица при използване на АСЕ-инхибитори. По характеристика кашлицата обикновено е непродуктивна, персистираща и изчезва след преустановяване на терапията. Кашлицата, индуцирана от АСЕ-инхибитори трябва да се разглежда като част от диференциално-диагностичния план на кашлицата.

#### **Хирургични интервенции / Анестезия**

При пациенти, подлежащи на големи хирургични интервенции или по време на анестезия с вещества, предизвикващи хипотония Периндоприл таблетки може да блокира образуването на ангиотензин II, получен вследствие на компенсаторното освобождаване на ренин. Лечението трябва да се прекрати един ден преди операцията. Ако се развие хипотония и се приеме че тя се дължи на този механизъм, същата може да бъде компенсирана чрез увеличаване на обема.

#### **Хиперкалиемия**

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл, се наблюдава повишаване на серумното ниво на калия. Пациенти с риск от развитие на хиперкалиемия са тези с бъбречна недостатъчност, неконтролиран захарен диабет или такива, използващи едновременно и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калиеви заместители на солта или такива, приемащи други лекарства асоциирани с повишено ниво на калий в серума (напр. хепарин). Ако успоредното приемане на гореспоменатите лекарства се счита за необходимо, се препоръчва редовно контролиране на серумния калий.

#### **Пациенти със захарен диабет**

През първия месец от лечението с АСЕ инхибитори пациентите с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, трябва да извършват редовен контрол на кръвната захар (вж. точка 4.5).





### **Литий**

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

### **Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калиеви заместители на трапезната сол**

Комбинацията на периндоприл и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калиеви заместители на трапезната сол по принцип не се препоръчва (вж. точка 4.5).

### **Лактоза**

Пациенти с редки наследствени заболявания на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

### **Бременност и кърмене**

АСЕ-инхибиторите не трябва да се приемат по време на бременност. Ако продължителната терапия с АСЕ-инхибитори се счита за важна, пациентите, които планират бременност трябва да преминат към алтернативно анти-хипертензивно лечение, което е безопасно по време на бременност. При вече установена бременност лечението с АСЕ-инхибитори трябва незабавно да се прекрати и да се започне подходящо алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

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

### **Диуретици**

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

### **Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калиеви заместители на трапезната сол**

Въпреки че серумният калий обикновено остава рамките на нормалните стойности, при някои пациенти лекувани с периндоприл може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевите добавки или калиевите заместители на трапезната сол може да доведат до значително повишаване на серумния калий. Затова комбинацията от периндоприл с гореспоменатите лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако едновременната употреба е показана поради изразена хипокалиемия, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на стойностите на серумния калий.

### **Литий**

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност при едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори. Едновременното приложение на тиазидни диуретици може да повиши риска от литиева токсичност и да увеличи вече повишения риск от литиева токсичност при АСЕ-инхибиторите. Употребата на литий в комбинация с периндоприл не се препоръчва, но ако комбинацията се окаже необходима, серумните нива на литий трябва внимателно да се проследяват (вж.точка.4.4).



### **Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) включително аспирин $\geq 3$ g/ дневно**

Приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да редуцира антихипертензивния ефект на ACE-инхибиторите. Допълнително НСПВС и ACE-инхибиторите имат адитивен ефект по отношение повишаване нивото на серумния калий и може да доведат до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. В редки случаи може да възникне бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция и такива в старческа възраст или с дехидратация.

### **Антихипертензивни средства и вазодилататори**

Едновременното използване на тези средства може да увеличи хипотензивния ефект на периндоприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

### **Антидиабетни средства**

Епидемиологичните проучвания показват, че едновременното приложение на ACE инхибитори и антидиабетни средства (инсулини, орални антидиабетни лекарства) може да предизвика усилване на глюкозо-понижаващия ефект с риск от хипогликемия. Този феномен е по-вероятно да се прояви през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

### **Ацетил-салицилова киселина, тромболитици, бета-блокери, нитрати**

Периндоприл може да се използва едновременно с ацетил-салицилова киселина (когато се използва като тромболитик), тромболитици, бета-блокери и/или нитрати.

### **Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици**

Едновременното използване на някои анестетични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотици с ACE-инхибитори може да има за резултат допълнително понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

### **Симпатикомиметици**

Симпатикомиметиците може да намалят антихипертензивните ефекти на ACE-инхибиторите.

**Антацидите могат да намалят действието на периндоприл.**

## **4.6 Бременност и кърмене**

### **Бременност**

Употребата на ACE-инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж.точка 4.4).

Употребата на ACE-инхибитори е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността (вж.точки 4.3 и т.4.4).

Няма окончателни епидемиологичните данни относно риска за тератогенност след прилагането на ACE-инхибитори по време на първия триместър от бременността: все пак обаче не може да се изключи наличието на нисък риск. В случай че терапията с ACE-инхибитори не се счита за съществена, пациенти, които планират бременност трябва да преминат към алтернативно лечение, което е безопасно за прилагане по време на бременност. Когато бременността е установена, лечението с ACE-инхибитори трябва да се прекрати незабавно и да се започне алтернативно лечение.





Известно е, че продължителната употреба на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността може да индуцира фетотоксичност при хора (влошена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Ако се установи, че периндоприл е използван по време на втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуков контрол на бъбречната функция и черепа. Деца, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотензия (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### **Кърмене**

Не е известно дали периндоприл се екскретира в кърмата. Затова употребата на Паксен таблетки не се препоръчва на кърмещи жени.

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

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Трябва да се има предвид, че по време на шофиране или работа с машини могат да възникнат случаи на замайване или умора.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

По време на лечението с периндоприл са наблюдавани следните нежелани реакции, които са групирани по честота:

Много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1000, <1/100), редки (>1/10000, <1/1000), много редки (<1/10000), с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

##### **Изследвания:**

Може да се появи повишаване стойностите на кръвната урея, плазмения креатинин, хиперкалиемия, обратими при прекъсване на лечението, особено при наличие на бъбречна недостатъчност, а също и тежка сърдечна недостатъчност и реноваскуларна хипертония. Рядко се съобщава за повишаване на чернодробните ензими и серумния билирубин.

##### **Сърдечни нарушения:**

Чести: хипотония и ефекти, свързани с хипотонията.

Много редки: аритмия, ангина пекторис, инфаркт на миокарда и инсулт, вероятно в следствие на тежка хипотония при пациенти с висок риск (вж. точка 4.4).

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

Много рядко са съобщавани понижение на хемоглобина и хематокрита, тромбоцитопения, левкопения/неутропения и случаи на агранулоцитоза или панцитопения. При пациенти с вроден дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа се съобщават много редки случаи на хемолитична анемия (вж. точка 4.4).

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

Чести: главоболие, замайване, световъртеж, парестезия.

Много редки: обърканост.



**Нарушения на окото:**

Чести: зрителни нарушения.

**Нарушения на ухото и лабиринта:**

Чести: шум в ушите.

**Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:**

Чести: кашлица, диспнея;

Нечести: бронхоспазъм;

Много редки: еозинофилна пневмония, ринит.

**Стомашно-чревни нарушения:**

Чести: гадене, повръщане, коремна болка, дисгезия, диспепсия, диария, запек;

Нечести: сухота в устата;

Много редки: панкреатит.

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:**

Нечести: бъбречна недостатъчност;

Много редки: остра бъбречна недостатъчност.

**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);

Много редки: еритема мултиформе.

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

Чести: мускулни крампи.

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

Чести: астения;

Нечести: потене.

**Хепатобилиарни нарушения:**

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

**Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:**

Нечести: импотентност.

**Психични нарушения:**

Нечести: разстройства на настроението или съня.

**Клинични изпитвания:**

По време на периода на рандомизиране на изпитването EUROPA са събирани само сериозни нежелани реакции. Няколко пациенти са получили сериозни нежелани реакции: 16 (0,3%) от 6122 пациенти на периндоприл и 12 (0,2%) от 6107 пациенти с плацебо. Сред пациентите, третирани с периндоприл при 6 е наблюдавана хипотония, при трима е наблюдаван ангиоедем, а при 1 - внезапен сърдечен арест. Повечето отпаднали пациенти са в следствие на кашлица, хипотония или други прояви на непоносимост към периндоприл, отколкото в групата на плацебо: 6% (n=366) спрямо 2,1%(n=129).





## 4.9 Предозиране

Налице са ограничени данни за предозиране при хора. Симптомите, свързани с предозиране с АСЕ-инхибитори може да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитен дисбаланс, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, брадикардия, замайване, тревожност и кашлица.

Препоръчаното лечение на предозирането е интравенозна инфузия на нормален физиологичен разтвор. Ако се развие хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в положение за лечение на шок. При наличие може да се обсъди лечение с интравенозна инфузия на ангиотензин II или катехоламини. Перидноприл може да бъде отстранен от общата циркулация посредством хемодиализа (вж. точка 4.4). При резистентна на лечение брадикардия е показана терапия с пейсмейкър. Трябва да се провежда непрекъснат контрол на жизнените показатели, серумните електролити и концентрацията на креатинина.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: C09A A04

Периндоприл е инхибитор на ензима, който конвертира (превръща) ангиотензин I в ангиотензин II (Ангиотензин конвертиращ ензим, АСЕ). Конвертиращият ензим, или киназа, е екзопептидаза, която позволява превръщането на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II, както и предизвиква разпадането на вазодилатора брадикинин до неактивен хептапептид. Инхибирането на АСЕ води до намаляване на ангиотензин II в плазмата, което води до повишаване плазмената активност на ренин (чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка на освобождаване на ренина) и редуцира секрецията на алдостерон. Тъй като АСЕ инактивира брадикинина, инхибирането на АСЕ води до повишаване активността на намиращата се плазмата и локалната каликреин-кининова система (а така и активиране на простагландините). Възможно е този механизъм да допринася за хипотензивното действие на АСЕ-инхибиторите и е да е в известна степен отговорен за някои от техните нежелани ефекти (напр. кашлица).

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

### Хипертония

Периндоприл е активен при всички степени на хипертонията: лека, умерена и тежка, като се наблюдава понижаване на систолното и диастолното налягане както в легнало, така и в изправено положение.

Периндоприл намалява периферната съдова резистентност, водейки по този начин до понижаване на кръвното налягане. Като следствие от това се повишава периферния кръвоток, без ефект върху сърдечната честота.

Като правило се повишава бъбречния кръвоток, докато гломерулната филтрация (GFR) обичайно не се променя.

Антихипертензивната активност е максимална между 4 и 6 час след еднократна доза и продължава поне 24 часа: междинните ефекти са около 87 - 100% от пиковите стойности.

Спадът на кръвното налягане настъпва бързо. При повлияващите се пациенти нормализацията се постига в рамките на 1 месец и персистира без развитие на тахифилаксия.



Спирането на лечението не води до Rebound феномен.

Периндоприл намалява левокамерната хипертрофия.

Доказано е, че при хора периндоприл демонстрира вазодилаторни свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и намалява отношението медия / лумен на малките артерии.

Допълнителната терапия с тиазидни диуретици води до синергичен ефект от адитивен тип. Комбинацията от АСЕ-инхибитор и тиазид намалява риска от хипокалиемия, предизвикана от лечението с диуретици.

#### **Сърдечна недостатъчност:**

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

Проучванията при пациенти със сърдечна недостатъчност показват:

- Понижаване на налягането на пълнене на лявата и дясна камера;
- Редуцира тоталното периферно съдово съпротивление;
- Повишава ударния обем и подобрява сърдечния индекс.

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

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

Дванадесет хиляди двеста и осемнайсет пациенти (12218) на възраст над 18 години са били рандомизирани да получават или периндоприл 8 mg (n=6110) или плацебо (n=6108).

Популацията, включена в изпитването е била с установена коронарна болест на сърцето без клинични признаци на сърдечна недостатъчност.

Общо 90% от пациентите са имали предшестваш миокарден инфаркт и/или предшестваша ревакуларизация на коронарните артерии.

Повечето от пациентите получавали проучваното лечение като върху конвенционалната терапия, включваща тромбоцитни инхибитори, липидо-понижаващи средства и бета-блокери.

Основният критерий за ефикасност е бил комбинацията от сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт и/или сърдечен арест с успешна ресусцитация. Лечението с периндоприл 8 mg веднъж дневно е довело до сигнификантно абсолютно понижение в първичната крайна точка с 1,9% (релативно намаление на риска с 20%, 95% CI [9,4; 28,61] -p<0,001). При пациентите с анамнеза за миокарден инфаркт и/или ревакуларизация абсолютното намаление на риска е било 2,2%, съответстващо на релативно намаление на риска с 22,4% (95%CI)[12,0; 31,6 - p<0,001) по отношение на първичната крайна точка в сравнение с плацебо.

## **5.2 Фармакокинетика**

След перорално приложение абсорбцията на периндоприл е бърза и пикова концентрация се достига в рамките на 1 час. Бионаличността е 65 до 70%.

Около 20% от цялото абсорбирано количество периндоприл се превръща в периндоприлат, който е активния метаболит. Като допълнение към активния периндоприлат, периндоприл се разгражда на още пет неактивни метаболита. Плазменият полуживот на периндоприл е 1 час. Пиковата плазмена концентрация се достига в рамките на 3 до 4 часа.





Тъй като приемът на храна забавя конверсията до периндоприлат и следователно бионаличността, Периндоприл таблетки трябва да се прилага перорално в еднократна дневна доза сутрин преди храна.

Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързването с плазмените протеини е слабо (свързването на периндоприлат с ангиотензин конвертиращия ензим е по-малко от 30%), но е зависимо от концентрацията.

Периндоприлат се елиминира с урината и полуживота на несвързаната фракция е приблизително 3 до 5 часа. Дисоциацията на периндоприлат, свързан с ангиотензин конвертиращия ензим води до "ефективен" полуживот на елиминиране от 25 часа, което като резултат има постигане на стационарно състояние след 4 дни.

След многократно приложение не се наблюдава акумулиране на периндоприл. Елиминирането на периндоприлат намалява при хора в напреднала възраст, а също и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност. Адаптирането на дозата при бъбречна недостатъчност е желателно за става в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс).

Диализният клирънс на периндоприл е 70 ml/min.

Кинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на молекулата майка се редуцира наполовина. Количеството образуван периндоприлат обаче не намалява и по тази причина не се налага корекция на дозата, (вж. също и точки 4.2. и 4.4).



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучване на хроничната токсичност при перорално приложение (плъхове и маймуни), таргетните органи са били бъбреци, с обратими промени.

При *in vitro* и *in vivo* изпитвания не е наблюдавана мутагенност.

Проучванията за репродуктивна токсичност (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показва данни за ембриотоксичност или тератогенност. Все пак, установено е, че инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим като клас индуцират нежелани ефекти върху късното фетално развитие, което води до фетална смърт и вродени дефекти при гризачите и зайците: бъбречни лезии и повишаване на пери- и пост-наталната смъртност.

При дългосрочни изпитвания при плъхове и мишки не е наблюдавана карциногенност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза, безводна  
Силициев диоксид, колоиден, безводен  
Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на годност

2 (две) години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага. Да се съхранява под 25°C.

### 6.5 Данни за опаковката

Паксен 8 mg таблетки - 3 блистера (PVC/PVDC алуминиеви блистер) поставени в картонена кутия.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД  
гр. София 1172, бул. “Г.М.Димитров” № 1, България  
тел: +359 2 962 54 54  
факс: +359 2 9603 703  
e-mail: info@tchaikapharma.com





4  
5  
8. **НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Април 2012

