

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Пренесса® таблетки 2 мг, 4 мг и 8 мг
Perindopril

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 таблетка содержит:

Активное вещество: периндоприла эрбумин 2 мг, 4 мг или 8 мг.

Вспомогательные вещества с известным действием: лактоза моногидрат.

1 таблетка 2 мг содержит 30,2 мг лактозы.

1 таблетка 4 мг содержит 60,4 мг лактозы.

1 таблетка 8 мг содержит 120,8 мг лактозы.

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки.

Таблетки 2 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки от белого до почти белого цвета со скошенными краями.

Таблетки 4 мг: овальные, слегка двояковыпуклые таблетки от белого до почти белого цвета со скошенными краями и насечкой с одной стороны. Таблетка может быть поделена на две равные дозы.

Таблетки 8 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки от белого до почти белого цвета со скошенными краями и насечкой с одной стороны. Таблетка может быть поделена на две равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

- Артериальная гипертензия.
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Профилактика рецидивов инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе.
- Ишемическая болезнь сердца (ИБС), стабильное течение: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС.

4.2 Режим дозирования и способ примененияРежим дозированияАртериальная гипертензия

Периндоприл может применяться в виде монотерапии или в комбинации с другими классами препаратов для гипотензивной терапии (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг и принимается один раз в сутки утром.

При сильной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (в частности, у пациентов с вазоренальной гипертензией, дефицитом соли и/или дегидратацией, сердечной декомпенсацией или тяжелой гипертензией) после приема первой дозы может возникать резкое снижение артериального давления. Лечение таких пациентов рекомендуется начинать под медицинским наблюдением с приема дозы 2 мг. После одного месяца лечения суточная доза может быть увеличена до 8 мг один раз в сутки.

После начала терапии возможно возникновение симптоматической гипотензии; ее возникновение наиболее вероятно у пациентов, одновременно получающих диуретики. Следует соблюдать осторожность, поскольку у данных пациентов может возникать дегидратация и/или дефицит соли. По возможности диуретик следует отменить за 2-3 дня до начала терапии периндоприлом (см. раздел 4.4).

У пациентов с гипертензией, у которых диуретик не может быть отменен, терапию периндоприлом следует начинать с дозы 2 мг. Следует контролировать почечную функцию и содержание калия в сыворотке. Впоследствии доза периндоприла корректируется в соответствии с реакцией со стороны артериального давления. В случае необходимости терапия диуретиками может быть возобновлена.

Лечение пожилых пациентов следует начинать с дозировки 2 мг и постепенно увеличивать ее до 4 мг через один месяц после начала лечения, затем до 8 мг в зависимости от функции почек (см. Таблицу ниже).

Хроническая сердечная недостаточность:

Терапию периндоприлом, обычно комбинируемую с калийсберегающими диуретиками и/или дигоксином, и/или бета-блокатором, рекомендуется начинать под строгим медицинским контролем. Рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг утром. Данная доза может быть увеличена на 2 мг не ранее, чем через 2 недели, до 4 мг один раз в сутки при условии, что доза хорошо переносится. Коррекция дозы должна основываться на клинической реакции каждого конкретного пациента.

При тяжелой сердечной недостаточности, а также у других пациентов, находящихся в группе повышенного риска (пациенты с нарушением почечной функции и тенденцией к нарушениям водно-солевого баланса, пациенты, одновременно получающие диуретики и/или сосудорасширяющие средства), терапию следует начинать под тщательным медицинским наблюдением (см. раздел 4.4).

Пациенты, входящие в группу повышенного риска развития симптоматической гипотензии (пациенты с дефицитом соли, с или без гипонатриемией, пациенты с гиповолемией или пациенты, ранее получавшие интенсивную терапию диуретиками), по возможности не должны начинать лечение периндоприлом до коррекции данных заболеваний. Как до терапии периндоприлом, так и во время ее следует тщательно контролировать артериальное давление, почечную функцию и содержание калия в сыворотке (см. раздел 4.4).

Профилактика рецидивов инсульта

Пациентам с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе периндоприл следует назначать в дозе 2 мг в сутки. Через 2 недели дозу увеличивают до 4 мг в сутки в течение последующих 2 недель перед началом приема индапамида.

Лечение может быть начато в любое время от 2 недель до нескольких лет после первого эпизода инсульта.

Ишемическая болезнь сердца, стабильное течение:

Рекомендуемая начальная доза периндоприла - 4 мг один раз в сутки в течение двух недель, затем доза может быть увеличена до 8 мг один раз в сутки, в зависимости от функции почек и при условии, что доза 4 мг хорошо переносится.

У пациентов пожилого возраста начальная доза составляет 2 мг один раз в сутки в течение одной недели, затем 4 мг один раз в сутки на протяжении следующей недели, прежде чем увеличить дозу до 8 мг один раз в сутки в зависимости от функции почек (смотрите Таблицу 1 "Корректировка дозы при почечной недостаточности").

Корректировка дозы при нарушении функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью доза периндоприла должна быть скорректирована в зависимости от степени тяжести почечной недостаточности. Для данных пациентов мониторинг включает периодическое определение уровня калия и креатинина в сыворотке крови:

Таблица 1: Корректировка дозы при нарушении функции почек

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендованная доза
$Cl_{Cr} \geq 60$ мл/мин (1 мл/с)	4 мг/сутки
30 мл/мин $(0,5 \text{ мл/с}) < Cl_{Cr} < 60$ мл/мин	2 мг/сутки
15 мл/мин $(0,25 \text{ мл/с}) < Cl_{Cr} < 30$ мл/мин	2 мг через день
Пациенты на гемодиализе*, $Cl_{Cr} < 15$ мл/мин (0,25 мл/с)	2 мг в день диализа

* Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин (1,17 мл/с). У пациентов на гемодиализе доза назначается после процедуры диализа.

Корректировка дозы при нарушении функции печени:

Корректировка дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети и подростки (в возрасте до 18 лет):

Эффективность и безопасность применения у детей и подростков не установлена. Доступные в настоящее время данные описаны в разделе 5.1, но нет никаких рекомендаций по режиму дозирования. Следовательно, применение у детей и подростков не рекомендуется.

Способ применения

Периндоприл рекомендуется принимать один раз в сутки утром до еды.

Дозу следует подбирать индивидуально в соответствии с профилем пациента (см. раздел 4.4) и реакции артериального давления.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к периндоприлу, любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 или какому-либо другому ингибитору АПФ;
- В анамнезе ангионевротический отек, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ (см. раздел 4.4);
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отёк;
- Второй и третий триместр беременности (см. разделы 4.4 и 4.6);
- Одновременное применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), включая периндоприл, с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл/мин/1.73 м²) (см. 4.5 и 5.1);
- Одновременный прием с сакубитрилом/валсартаном. Препарат не следует начинать принимать ранее, чем через 36 часов после последней дозы сакубитрила/валсартана (см. также разделы 4.4 и 4.5);

- Экстракорпоральное лечение, приводящее к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5);
- Выраженный двусторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Ишемическая болезнь сердца, стабильное течение:

При возникновении эпизодов нестабильной стенокардии (тяжелых или нет), которые могут проявляться на первом месяце лечения периндоприлом, следует тщательно оценить соотношение польза/риск перед продолжением лечения.

Гипотензия:

Ингибиторы АПФ могут вызывать снижение артериального давления. Симптоматическая гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной гипертензией. Ее возникновение более вероятно у пациентов с дегидратацией, например, вызванной терапией диуретиками, ограничением соли в рационе, диализом, диареей или рвотой, или у пациентов с тяжелой ренин-зависимой гипертензией (см. разделы 4.5 и 4.8). У пациентов с сердечной недостаточностью, сопровождающейся или не сопровождающейся почечной недостаточностью, наблюдалась системная гипотензия. Ее возникновение наиболее вероятно у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью более тяжелой степени, как следствие применения более высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемии или функциональной почечной недостаточности. У пациентов, входящих в группу повышенного риска развития симптоматической гипотензии, следует тщательно контролировать начало терапии и коррекцию дозы. Те же факторы необходимо учитывать у пациентов с ишемической болезнью сердца или нарушением мозгового кровообращения, у которых чрезмерное падение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или острому нарушению мозгового кровообращения.

В случае возникновения гипотензии пациента следует поместить в положение лежа на спине. В случае необходимости следует произвести внутривенную инфузию физиологического раствора. Транзиторная гипотензивная реакция не является противопоказанием для последующего дозирования, которое может без затруднений быть продолжено сразу после повышения артериального давления, после увеличения объема циркулирующей жидкости.

У отдельных пациентов с нормальным или низким артериальным давлением, страдающих застойной сердечной недостаточностью, при применении периндоприла может возникнуть дополнительное понижение системного артериального давления. Данное воздействие ожидаемо и, как правило, не является причиной для прекращения терапии. Если гипотензия становится симптоматической, может потребоваться снижение дозировки или отмена периндоприла.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные о том, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск развития гипотонии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС за счет комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если необходима двойная блокада РААС, она должна проводиться только под наблюдением специалиста и при частом тщательном мониторинге функции почек, электролитов и артериального давления. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны использоваться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Стеноз аортального и митрального клапана сердца, гипертрофическая кардиомиопатия:

Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл следует с осторожностью применять у пациентов со стенозом митрального клапана или непроходимостью выносящего тракта левого желудочка (например, стеноз аортального клапана или гипертрофическая кардиомиопатия).

Почечная недостаточность:

В случае почечной недостаточности (клиренс креатинина <60 мл/мин (1мл/с)) начальная доза периндоприла должна корректироваться в соответствии с клиренсом креатинина (см. раздел 4.2), а впоследствии - исходя из реакции пациента на терапию. Плановые мероприятия по контролю уровня калия и креатинина в сыворотке являются частью обычной лечебной практики для данных пациентов (см. раздел 4.8).

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью гипотензия после начала терапии ингибиторами АПФ может впоследствии привести к некоторому нарушению почечной функции. В данной ситуации сообщалось об острой почечной недостаточности, как правило, обратимой.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии одной почки, получавших ингибиторы АПФ, наблюдалось повышение уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке, как правило, обратимое при отмене терапии. Возникновение данных явлений наиболее вероятно у пациентов, страдающих почечной недостаточностью. В случае вазоренальной гипертензии существует повышенный риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз под строгим медицинским наблюдением и титровать дозу с осторожностью. Поскольку терапия диуретиками может способствовать развитию вышеперечисленных явлений, следует прекратить их применение и осуществлять мониторинг почечной функции на протяжении первых недель терапии периндоприлом.

У некоторых пациентов с гипертензией без видимого нарушения сосудов почек отмечалось повышение уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке. Как правило, данные явления были незначительными и транзиторными, в особенности при одновременном применении периндоприла с диуретиком. Возникновение данного явления наиболее вероятно у пациентов с почечной недостаточностью. Может потребоваться снижение дозировки и/или отмена диуретика и/или периндоприла.

Пациенты, проходящие гемодиализ:

У некоторых пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопоточных мембран и одновременно получающих один из ингибиторов АПФ, были отмечены случаи развития анафилактикоидных реакций. У данных пациентов следует рассматривать возможность использования другого типа диализной мембраны или другого класса антигипертензивных средств.

Трансплантация почки:

Опыт применения периндоприла у пациентов, недавно подвергшихся трансплантации почки, отсутствует.

Реноваскулярная гипертензия:

Существует повышенный риск развития гипотензии и почечной недостаточности, при приеме ингибиторов АПФ пациентами с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии одной функционирующей почки (см. раздел 4.3). Лечение диуретиками может быть способствующим фактором. Снижение функции почек может происходить только с незначительными изменениями креатинина в сыворотке даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отёк:

Сообщения об ангионевротическом отёке лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов, проходящих лечение ингибиторами АПФ, включая периндоприл, были редкими (см. раздел 4.8). Данные явления могут развиваться в любой момент на протяжении лечения. В подобных случаях следует незамедлительно прекратить применение периндоприла. Необходимо начать соответствующий мониторинг, который должен продолжаться до полного разрешения симптомов. В случаях, когда отек ограничивался

областью лица и губ, патологическое состояние, как правило, разрешалось без лечения, хотя антигистаминные препараты способствовали облегчению симптоматики.

Ангioneвротический отёк на фоне ларингеального отека может привести к летальному исходу. При выявлении отека языка, голосовой щели или гортани, которые могут повлечь обструкцию дыхательных путей, необходимо срочно принять меры неотложной помощи. Меры могут включать введение адреналина и/или обеспечение свободной проходимости дыхательных путей пациента. Пациент должен находиться под строгим медицинским наблюдением до полного и устойчивого разрешения симптомов.

Пациенты, ранее перенесшие ангионевротический отек не в связи с терапией ингибиторами АПФ, могут входить в группу повышенного риска развития ангионевротического отека во время применения ингибиторов АПФ (см. раздел 4.3).

В редких случаях сообщалось о интестинальном отеке у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ. У данных пациентов была отмечена боль в животе (с или без тошноты или рвоты); в некоторых случаях этому не предшествовал ангионевротический отёк лица, уровни С-1 эстераз были в норме. Ангионевротический отёк диагностировался посредством процедур, включающих абдоминальное КТ сканирование, или ультразвуковое обследование, или оперативное вмешательство; разрешение симптомов наступило после прекращения приема ингибитора АПФ. Интерстициальный ангиотек следует включить в дифференциальный диагноз пациентов, получающих ингибиторы АПФ, с болью в животе.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом/валсартаном не следует начинать ранее, чем через 36 часов после последней дозы периндоприла. Лечение периндоприлом не следует начинать ранее, чем через 36 часов после последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы 4.3 и 4.5).

Одновременный прием ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и вилдаглиптином может привести к повышенному риску ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка, с или без нарушения дыхания) (см. раздел 4.5). Следует проявлять осторожность при начале приема рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и вилдаглиптина у пациентов, уже принимающих ингибиторы АПФ.

Анафилактоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП):

В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ по время афереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) сульфатом декстрана, возникли опасные для жизни анафилактоидные реакции. Избегать подобных реакций удавалось путем временной отмены терапии ингибитором АПФ до каждого афереза.

Анафилактоидные реакции во время десенсибилизации:

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующего лечения (например, гименоптерическим ядом), возникали жизнеугрожающие анафилактоидные реакции. Данных реакций удалось избежать путем временной отмены терапии ингибиторами АПФ. Однако, при случайном повторном применении реакции возобновились.

Печеночная недостаточность:

В редких случаях применение ингибиторов АПФ связывалось с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует в фульминантный некроз печени и (иногда) заканчивается летальным исходом. Механизм данного синдрома неясен. Пациентам, получающим ингибиторы АПФ, у которых развивается холестатическая желтуха или выраженное повышение печеночных ферментов, следует прекратить применение ингибитора АПФ и пройти соответствующее медицинское обследование (см. раздел 4.8).

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия:

Нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия отмечались у пациентов, получавших ингибиторы АПФ. Нейтропения редко возникает у пациентов с нормальной почечной

функцией и отсутствием других осложняющих факторов. Следует крайне осторожно применять периндоприл у пациентов с коллагенозом сосудов (например, системная красная волчанка, склеродермия) при иммуносупрессивной терапии, лечении аллопуринолом или прокаинамидом или в случае сочетания всех этих осложняющих факторов, особенно в случае имеющихся нарушений почечной функции. У некоторых пациентов возникли серьезные инфекции, которые в ряде случаев не отвечали на интенсивную антибиотикотерапию. В случае применения периндоприла у таких пациентов рекомендуется осуществлять периодический мониторинг уровня лейкоцитов в крови; пациентов следует проинструктировать о необходимости сообщать о любых признаках инфекции. (например, боль в горле, жар).

Расовая принадлежность:

Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у больных негроидной расы в сравнении с представителями других рас. Как и в случае с другими ингибиторами АПФ, периндоприл может быть менее эффективным в понижении артериального давления у чернокожих пациентов, нежели у представителей других рас, возможно, ввиду более широкого распространения низкорениновых состояний среди популяции чернокожих пациентов, страдающих гипертензией.

Кашель:

При терапии ингибиторами АПФ были отмечены случаи кашля. Обычно кашель носит непродуктивный, устойчивый характер. Кашель проходит после отмены терапии. Кашель, вызванный ингибиторами АПФ, следует рассматривать как часть дифференциального диагноза кашля.

Оперативное вмешательство / Анестезия:

У пациентов, подвергавшихся обширному хирургическому вмешательству, либо во время анестезии препаратами, вызывающими гипотензию, периндоприл может блокировать образование ангиотензина II вследствие компенсаторного высвобождения ренина. Лечение следует прекратить за сутки до оперативного вмешательства. Если возникает гипотензия, которая может быть связана с данным механизмом, ее коррекция возможна путем увеличения объема циркулирующей жидкости.

Гиперкалиемия:

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. Эффект обычно незначительный у пациентов с нормальной функцией почек. Факторы риска развития гиперкалиемии у пациентов включают почечную недостаточность, ухудшение почечной функции, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные явления, в особенности гипогидратацию, острую декомпенсацию сердечной деятельности и метаболический ацидоз, а также сопутствующее применение калийсберегающих диуретиков (например, спироноланктон, эплеренон, триамтерен или амилорид), заменителей калия или калийсодержащих заменителей соли; в группу риска также входят пациенты, принимающие другие препараты, которые ассоциируются с повышением калия в сыворотке (например, гепарин, триметоприм или котримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина). Использование калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или заменителей калийсодержащих солей, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, иногда фатальные аритмии. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина следует использовать с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, и следует контролировать уровень калия и функцию почек. Если одновременное применение упомянутых выше средств является целесообразным, применяться они должны с осторожностью при условии систематического контроля уровня калия в сыворотке. (см. раздел 4.5).

Пациенты, страдающие сахарным диабетом:

У пациентов с сахарным диабетом, ранее получавших лечение пероральными антидиабетическими препаратами или инсулином, необходимо тщательно контролировать уровень гликемии в течение первого месяца применения ингибитора АПФ (см. раздел 4.5).

Литий:

Комбинация лития и периндоприла обычно не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Калийсберегающие диуретики, пищевые калиевые добавки или калийсодержащие заменители соли:

Комбинированное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, пищевых калиевых добавок или калийсодержащих заменителей соли, как правило, не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Первичный альдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не реагируют на антигипертензивные препараты, действующие посредством ингибирования системы ренин-ангиотензин. Поэтому использование данного препарата не рекомендуется.

Беременность и лактация

Прием ингибиторов АПФ не следует начинать во время беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не считается необходимым, пациенты, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные антигипертензивные препараты, которые имеют установленный профиль безопасности для использования во время беременности. Когда беременность диагностирована, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Лактоза:

Таблетки Пренесса® содержат лактозу (в виде моногидрата лактозы). Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не рекомендуется принимать данный препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) за счет комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с использованием одного агента, действующего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные средства или терапевтические классы могут увеличивать частоту возникновения гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВП, гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм, котримаксозол (триметоприл/сульфаметоксозол). Комбинация этих препаратов увеличивает риск возникновения гиперкалиемии.

Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3)

Алискирен

У пациентов с диабетом или почечной недостаточностью существует риск развития гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, а также увеличения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Экстракорпоральные процедуры

Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с некоторыми высокопоточными мембранами (например, полиакрилонитрильными мембранами) и аферез липопротеинов низкой плотности с сульфатом декстрана, из-за повышенного риска серьезных анафилактических реакций (см. раздел 4.3). Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть возможность использования диализной мембраны другого типа или другого класса гипотензивных препаратов.

Сакубитрил / валсартан

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку это увеличивает риск развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4).

Совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4)

Алискирен

У пациентов без диабета или почечной недостаточности, существует риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и увеличения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Сопутствующая терапия ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина

В литературе существуют сообщения, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или диабетом с поражением органов-мишеней сопутствующая терапия ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов связана с более высокой частотой гипотонии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с использованием одного агента, действующего на систему ренин-ангиотензин-альдостерон. Двойная блокада (например, путем сочетания ингибитора АПФ с антагонистом рецептора ангиотензина II) должна ограничиваться индивидуальными случаями с тщательным мониторингом функции почек, уровня калия в сыворотке и артериального давления.

Эстрамустин

Риск увеличения частоты побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.

Котримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол)

Пациенты, одновременно принимающие котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), могут подвергаться повышенному риску развития гиперкалиемии (см. раздел 4.4).

Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид), пищевые добавки калия или калийсодержащие заменители соли:

Хотя уровень калия в сыворотке, как правило, остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, особенно имеющих нарушение функции почек, при применении периндоприла может развиваться гиперкалиемия (потенциально летальная). Калийсберегающие диуретики, например, спиронолактон, триамтерен или амилорид, добавки калия или калийсодержащие заменители соли могут привести к существенному повышению содержания калия в сыворотке. Следует также соблюдать осторожность при одновременном назначении периндоприла с другими веществами, повышающими уровень калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и котримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик (амилорид). Поэтому комбинированное применение периндоприла с указанными препаратами не рекомендуется. Если одновременное применение показано, терапия должна проводиться с осторожностью при условии частого контроля уровня калия в сыворотке.

Литий

Сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке и токсичности во время сопутствующего применения лития и ингибиторов АПФ. Одновременное применение тиазидных диуретиков может в дальнейшем увеличить уровни лития и усилить риск литиевой

токсичности при применении ингибиторов АПФ. Применение периндоприла в комбинации с литием не рекомендуется, однако в случае необходимости применения данной комбинации необходимо тщательно контролировать уровень лития в сыворотке (см. раздел 4.4).

Совместное применение требует особой осторожности

Противодиабетические средства (инсулины, пероральные гипогликемические средства)

Эпидемиологические исследования показали, что одновременный прием ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулин или пероральные гипогликемические препараты) может усиливать эффект снижения уровня глюкозы в крови с риском гипогликемии. Этот эффект, возможно, более вероятен в первые недели комбинированного лечения и у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект. Необходимо контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать режим дозирования антигипертензивного препарата.

Не калийсберегающие диуретики

Пациенты, принимающие диуретики, особенно с гиповолемией и/или недостатком солей, могут испытывать чрезмерное снижение артериального давления после начала терапии ингибитором АПФ. Вероятность возникновения гипотензивных эффектов может быть уменьшена путем прекращения приема диуретика, увеличения объема циркулирующей жидкости или потребления соли перед началом терапии низкими и прогрессивными дозами периндоприла.

При артериальной гипертензии, когда предшествующая терапия диуретиками могла вызвать гиповолемию или недостаток солей, прием диуретика должен быть прекращен перед началом применения ингибитора АПФ, и после этого может быть повторно назначен не калийсберегающий диуретик, или прием ингибитора АПФ должен начинаться с низкой дозировки и постепенно увеличиваться.

При застойной сердечной недостаточности и лечении диуретиками, прием ингибитора АПФ следует начинать с очень низкой дозы, возможно, после уменьшения дозы соответствующего не калийсберегающего диуретика.

Во всех случаях необходимо контролировать функцию почек (уровень креатинина) в течение первых нескольких недель терапии ингибиторами АПФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

С эплереноном или спиронолактоном в дозах от 12,5 мг до 50 мг в день и с низкими дозами ингибиторов АПФ:

При лечении сердечной недостаточности класса II-IV (NYHA) с фракцией выброса <40% у пациентов, ранее получавших ингибиторы АПФ и петлевые диуретики, существует риск гиперкалиемии, потенциально летальной, особенно в случае несоблюдения рекомендаций по применению данной комбинации.

Перед началом приема комбинации проверьте отсутствие гиперкалиемии и почечной недостаточности. Тщательный мониторинг уровня калия и креатинина в сыворотке крови рекомендуется проводить раз в неделю в первый месяц лечения и ежемесячно после него.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозах ≥ 3 г/сутки:

При одновременном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (например, ацетилсалициловой кислотой в дозах с противовоспалительным эффектом, ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПВП) может наблюдаться ослабление антигипертензивного действия. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может привести к повышенному риску ухудшения почечной функции, в том числе к возможной острой почечной недостаточности, а также к повышению содержания калия в сыворотке, особенно у пациентов с ранее существовавшей слабой почечной функцией. Этот эффект обычно обратим. Комбинацию следует применять с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Следует проводить

необходимую гидратацию пациентов, следует также принимать во внимание необходимость мониторинга почечной функции после начала сопутствующей терапии и периодически в течение лечения.

Рацекадотрил

Известно, что ингибиторы АПФ (например, периндоприл) могут вызывать ангионевротический отек. Этот риск может быть повышен, если они используются одновременно с рацекадотрилом (препарат, применяемый против острой диареи).

Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

Пациенты, принимающие сопутствующую терапию ингибиторами mTOR, могут подвергаться повышенному риску развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Совместное применение требует некоторой осторожности

Антигипертензивные и сосудорасширяющие средства:

Одновременное применение данных средств может усиливать гипотензивный эффект периндоприла. Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами, либо другими сосудорасширяющими средствами может привести к дальнейшему снижению артериального давления.

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

Повышенный риск возникновения ангионевротического отека из-за снижения активности дипептидилпептидазы IV (DPP-IV) по глиптину у пациентов, которых лечили ингибитором АПФ.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотики, анестетики

Одновременный прием некоторых анестезирующих лекарственных средств, трициклических антидепрессантов и антипсихотических средств с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления (см. раздел 4.4).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Золото

Нитритоидные реакции (к симптомам относится прилив крови к лицу, тошнота, рвота и гипотензия) редко упоминались в отношении пациентов, получавших терапию инъекциями золота (натрий ауротиомалат) и сопутствующую терапию ингибитором АПФ, включающую периндоприл.

Циклоспорин

Гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином. Рекомендуется мониторинг калия в сыворотке.

Гепарин

Гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином. Рекомендуется мониторинг калия в сыворотке.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в первом триместре беременности (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. раздел 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные о риске проявления тератогенности при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не позволяют сделать окончательное заключение, однако некоторое повышение риска не исключается. Кроме тех случаев, когда невозможно произвести замену ингибиторов АПФ на иную альтернативную терапию, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на терапию лекарственными



средствами, у которых профиль безопасности для беременных женщин является хорошо изученным. При наступлении беременности прием ингибитора АПФ должен быть прекращен незамедлительно, и при необходимости назначена иная терапия. При применении ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности установлено проявление фетотоксического действия (нарушение функции почек, олигогидроамниоз, задержка окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3). В случае если прием ингибитора АПФ осуществлялся со второго триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ функции почек и костей черепа плода. У новорожденных, матери которых принимали ингибиторы АПФ, необходимо тщательно контролировать АД для предотвращения возможного развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Период лактации

Ввиду отсутствия информации о применении периндоприла в период лактации назначение препарата пациентам данной категории не рекомендовано; предпочтительными являются альтернативные виды лечения с установленным профилем безопасности применения во время кормления грудью, особенно новорожденных или недоношенных младенцев.

Фертильность

Не было установлено влияние на репродуктивную функцию или фертильность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пренесса® не оказывает непосредственного влияния на способность управлять автомобилем и работать с потенциально опасными механизмами. Однако у некоторых пациентов, особенно в начале лечения или при сочетании с другими гипотензивными средствами, препарат может вызвать индивидуальные реакции, связанные со снижением артериального давления и таким образом косвенно повлиять на их психофизическое состояние. В результате способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами может ухудшиться.

4.8 Нежелательные реакции

а. Общая оценка безопасности

Профиль безопасности периндоприла сопоставим с профилем безопасности ингибиторов АПФ.

Наиболее частые побочные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях и наблюдаемые с периндоприлом: головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия, нарушения зрения, вертиго, звон в ушах, гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные судороги и астения.

б. Сводная таблица нежелательных реакций

Нежелательные реакции, которые могут возникнуть при лечении комбинации периндоприл/индапамид классифицируются в следующие группы по частоте возникновения:

очень частые ($\geq 1/10$);

частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

нечастые ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);

редкие ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$);

очень редкие ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным).

Внутри группы по частоте, побочные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.
Частота побочных реакций представлена по системам органов.

Классификация MedDRA по системам организма	Нежелательные явления	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*
	Снижение гемоглобина и гематокрита, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, (у отдельных пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, см. раздел 4.4)	Очень редко
Нарушения со стороны эндокринной системы	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH)	Редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5), гиперкалиемия, обратимая при прекращении лечения (см. раздел 4.4), гипонатриемия	Нечасто*
Нарушения со стороны психики	Перепады настроения, нарушения сна, депрессия	Нечасто
Нарушение со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение, вертиго, парестезия	Часто
	Сонливость, обморок	Нечасто*
	Спутанность сознания	Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Часто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Звон в ушах	Часто
Нарушения со стороны сердца	Сердцебиение, тахикардия	Нечасто*
	Аритмия, стенокардия (см. раздел 4.4), инфаркт миокарда, возможно вызванный чрезмерной гипотензией у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редко
Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией)	Часто
	Васкулит	Нечасто*
	Приливы жара к лицу и верхней половине тела	Редко
	Инсульт, возможно вызванный чрезмерной гипотензией у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редко
	Синдром Рейно	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель, одышка	Часто
	Бронхоспазм	Нечасто
	Ринит, эозинофильная пневмония	Очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, дисгевзия	Часто
	Сухость во рту	Нечасто

	Панкреатит	Редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит – цитолитический или холеста- тический (см. раздел 4.4)	Очень редко
Реакции со стороны кожи и подкожных тка- ней	Зуд, сыпь	Часто
	Крапивница (см. раздел 4.4), ангионев- ротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голо- совой щели и/или глотки, крапивница (см. раздел 4.4), гипергидроз, реакции светочувствительности*, пемфигоид*	Нечасто
	Обострение псориаза	Редко
	Эритема мультиформная	Очень редко
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечные судороги	Часто
	Атралгия, миалгия	Нечасто*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нечасто
	Анурия/олигурия, острая почечная не- достаточность	Редко
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нечасто
Общие нарушения и нарушения в месте вве- дения препарата	Астения	Часто
	Боль в груди, недомогание, перифери- ческий отек, гипертермия	Нечасто*
Результаты лабораторных и инструменталь- ных исследований	Повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации кре- атинина в крови	Нечасто*
	Повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности фер- ментов печени	Редко
Травмы, отравления и осложнения проце- дуры	Падение	Нечасто *

* Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, прове-
дена на основании результатов клинических испытаний.

Клинические испытания

В течение рандомизированного периода исследования EUROPA были собраны только серьезные побочные реакции. Немногие пациенты испытывали серьезные побочные реакции: 16 (0,3%) из 6122 пациентов с периндоприлом и 12 (0,2%) из 6107 пациентов с плацебо. У пациентов, получавших периндоприл, гипотензия наблюдалась у 6 пациентов, ангионевротический отек у 3 пациентов и внезапная остановка сердца у 1. Больше пациентов в группе периндоприла, чем в группе плацебо было исключено из-за кашля, гипотензии или другой непереносимости периндоприла: 6,0% (n = 366) против 2,1% (n = 129).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваем-

мых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

4.9 Передозировка

Существуют лишь ограниченные данные о передозировке у людей. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать гипотензию, циркуляторный шок, нарушение водно-электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, ощущение сердцебиения, брадикардию, головокружение, беспокойство и кашель.

Рекомендуемое лечение - внутривенное введение физиологического раствора. При возникновении гипотензии пациент должен быть помещен в противошоковое положение (лёжа на спине с приподнятыми нижними конечностями). Если возможно, можно также рассмотреть вопрос о введении инфузии ангиотензина II и/или внутривенно катехоламина. Периндоприлат можно удалить из системного кровообращения гемодиализом (см. раздел 4.4). Установка кардиостимулятора показана для лечения устойчивой брадикардии. Жизненно важные показатели и концентрации электролита и креатинина в сыворотке следует постоянно контролировать.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: C09AA04.

Механизм действия

Периндоприл – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-превращающий фермент - АПФ). Преобразующий фермент или кининаза – это экзопептидаза, которая позволяет превращать ангиотензин I в сосудосуживающий ангиотензин II, а также разрушает сосудорасширяющий брадикинин до неактивного гектапептида. Ингибирование АПФ приводит к уменьшению содержания ангиотензина II в плазме крови, что влечет за собой увеличение активности плазменного ренина (посредством ингибирования отрицательной обратной связи высвобождения ренина), и к снижению секреции альдостерона. Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, ингибирование АПФ также приводит к повышению активности циркуляции и локальных калликреин-кининовых систем (что активирует простагландиную систему). Возможно, данный механизм способствует понижающему артериальное давление действию ингибиторов АПФ и отчасти объясняет их определенные побочные эффекты (например, кашель).

Периндоприл действует через свой активный метаболит, периндоприлат. Другие метаболиты не демонстрируют активности в отношении ингибирования АПФ *in vitro*.

Гипертензия

Периндоприл действует при артериальной гипертензии любой степени: легкой, средней и тяжелой, снижает систолическое и диастолическое артериальное давление в положении лежа на спине и стоя. Периндоприл снижает периферическое сопротивление сосудов, что приводит к снижению системного артериального давления. Вследствие этого периферический кровоток увеличивается без какого-либо воздействия на частоту сердечных сокращений.

Как правило, почечный кровоток увеличивается, тогда как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) обычно остается неизменной.

Антигипертензивное действие достигает максимума через 4-6 часов после приема разовой дозы и сохраняется на протяжении минимум 24 часов; минимальный эффект составляет около 87%-100% максимального эффекта.

Уменьшение снижения артериального давления наступает быстро. У пациентов, поддающихся лечению, артериальное давление нормализуется в течение одного месяца и сохраняется без тахифилаксии.

Прекращение терапии не приводит к синдрому отмены.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Было подтверждено, что периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами. Периндоприл способствует восстановлению эластичности крупных артериальных сосудов и уменьшает соотношение проток/просвет в мелких артериальных сосудах.

Комбинированная терапия с тиазидным диуретиком приводит к аддитивному синергизму. Комбинированное применение ингибитора АПФ и тиазидных препаратов также снижает риск возникновения гипокалиемии, вызванной диуретиком.

Сердечная недостаточность

Периндоприл уменьшает работу сердца, снижая пред- и постнагрузку.

Исследования у пациентов с сердечной недостаточностью показали следующее:

- снижение давления наполнения левого и правого желудочков,
- снижение общего сопротивления периферических сосудов,
- увеличение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса.

В ходе сравнительных исследований первое применение начальной дозы периндоприла 2 мг у пациентов с сердечной недостаточностью от легкой до средней степени тяжести не вызвало существенного снижения артериального давления по сравнению с плацебо.

Пациенты с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе

Исследование PROGRESS, многоцентровое, международное, двойное слепое, рандомизированное и плацебо-контролируемое исследование, оценило положительные эффекты четырехлетнего активного лечения периндоприлом в качестве монотерапии или в сочетании с диуретиком и индапамидом на риск повторных цереброваскулярных событий у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе. Инсульт был основной конечной точкой.

В среднем через 3,9 года наблюдения наблюдалось среднее снижение систолического и диастолического артериального давления на 9,0 и 4,0 мм рт. ст., соответственно. У пациентов, получающих лечение, значительное уменьшение риска рецидива инсульта на 28% (95% ДИ [17-38], $p < 0,0001$) наблюдалось как при ишемическом, так и геморрагическом инсульте по сравнению с плацебо (10,1% по сравнению с 13,8%).

Кроме того, наблюдалось значительное снижение общего риска:

- инвалидности или инсульта со смертельным исходом (4,0% по сравнению с 5,9%, что указывает на снижение риска на 33%),
- основных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) (15,0% по сравнению с 19,8%, что указывает на снижение риска на 26%),
- связанной с инсультом деменции (1,4% по сравнению с 2,1%, что указывает на снижение риска на 34%) и тяжелых, связанных с инсультом, когнитивных расстройств (1,6% по сравнению с 2,8%, что указывает на снижение риска на 45%),
- основных коронарных событий, включая нефатальный инфаркт миокарда или смертность от ИБС (3,8% по сравнению с 5,0%, что указывает на снижение риска на 26%).

Вышеуказанные полезные терапевтические эффекты наблюдались независимо от того, были ли пациенты гипертоническими или нормотензивными, независимо от возраста, пола, типа инсульта или наличия диабета. Результаты исследования PROGRESS показывают, что 5-летнее лечение предотвращает один инсульт у 23 пациентов и одно серьезное сердечно-сосудистое событие у 18 пациентов.

7619 - 2020



Пациенты со стабильной формой ИБС

Исследование EUROPA было многоцентровым международным рандомизированным двойным слепым клиническим исследованием с контролем плацебо продолжительностью 4 года.

Двенадцать тысяч двести восемнадцать (12218) пациентов в возрасте старше 18 лет были рандомизированы для получения периндоприла 8 мг (n=6110) или плацебо (n=6108).

В исследуемой популяции имелись признаки ишемической болезни сердца без клинических признаков сердечной недостаточности. В целом, 90% пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию коронарных артерий. Большинство пациентов получали препарат исследования в дополнение к традиционной терапии, включавшей ингибиторы тромбоцитов, гиполипидемические средства и бета-блокаторы. Основным критерием эффективности была совокупность смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, не повлекшего за собой смертельного исхода, и/или остановки сердечной деятельности с успешной реанимацией. Лечение периндоприлом 8 мг один раз в сутки привело к существенному абсолютному снижению первичной конечной точки 1,9% (относительное снижение риска 20%, 95 %-й ДИ [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).

У пациентов, перенесших инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию, наблюдалось абсолютное снижение на 2,2 %, что соответствует ОСР 22,4 % (95 %-й ДИ [12,0; 31,6] – $p < 0,001$), в первичной конечной точке по сравнению с плацебо.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Данные клинических исследований

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования (ONTARGET (Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) изучили использование ингибиторов АПФ в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET было проведено с участием пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями сосудов головного мозга, или сахарным диабетом 2 типа, сопровождавшихся признаками повреждения органов - мишеней.

VA NEPHRON-D исследование было проведено с участием пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

По сравнению с монотерапией эти исследования не показали значимого положительного влияния на функции почек и/или исход сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотонии. В связи с аналогичными фармакодинамическими свойствами эти результаты имеют отношение и к другим иАПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

Поэтому иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны одновременно использоваться у больных диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) исследование было предназначено для выявления преимуществ добавления алискерена к стандартной терапии иАПФ или к блокаторам рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Инсульт и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдались чаще в группе пациентов, принимавших алискирен, чем в группе плацебо. Также в группе, принимавшей алискирен, чаще наблюдались нежелательные побочные реакции (гиперкалиемия, гипотензия, почечная дисфункция).

Применение у детей

Безопасность и эффективность применения периндоприла у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

В открытом, не сравнительном клиническом исследовании у 62 детей с гипертонической болезнью в возрасте от 2 до 15 лет, со скоростью клубочковой фильтрации > 30 мл/мин/1,73 м², пациенты получали периндоприл в средней дозе 0,07 мг/кг. Дозу индивидуализировали в соответствии с профилем пациента и реакцией артериального давления до максимальной дозы 0,135 мг/кг/сутки. 59 пациентов завершили период в три месяца, а 36 пациентов завершили расширенный период исследования, то есть наблюдались не менее 24 месяцев (средняя продолжительность исследования: 44 месяца).

Систолическое и диастолическое артериальное давление оставалось стабильным от включения до последней оценки у пациентов, ранее получавших другие антигипертензивные препараты, и снижалось у пациентов, ранее не получавших препарат.

Более 75% детей имели систолическое и диастолическое артериальное давление ниже 95-го перцентиля при последней оценке.

Безопасность соответствовала известному профилю безопасности периндоприла.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция и биотрансформация

После перорального приема всасывание периндоприла проходит быстро и достигает максимальной концентрации в течение 1 часа. Период полураспада периндоприла в плазме равняется 1 часу. Периндоприл является пролекарством. 27% введенной дозы периндоприла достигает кровотока в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо активного периндоприлата в организме образуется 5 неактивных метаболитов. Наибольшая концентрация периндоприлата в плазме достигается в течение 3-4 часов.

Прием пищи снижает преобразование периндоприла в периндоприлат и, следовательно, его биодоступность, поэтому периндоприл рекомендуется принимать один раз в сутки, перорально, утром перед приемом пищи.

Между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме крови была показана линейная зависимость.

Распределение

Объем распределения приблизительно равняется 0,2 л/кг для несвязанного периндоприлата. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет менее 20%, главным образом с ангиотензинпревращающим ферментом, однако связывание зависит от концентрации.

Выведение

Периндоприлат выводится с мочой, а терминальный период полураспада несвязанной фракции составляет приблизительно 17 часов, что приводит к устойчивому состоянию в течение 4 дней.

Выведение периндоприлата снижается у пожилых пациентов, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью. При почечной недостаточности желательно проводить корректировку дозировки исходя из степени поражения (клиренс креатинина).

При диализе клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин (1.17 мл/с).

Наблюдается изменение кинетики периндоприла у пациентов, страдающих циррозом: печеночный клиренс исходной молекулы замедляется вдвое. Тем не менее, количество образованного периндоприлата не снижается и, следовательно, корректировка дозировки не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4)

5.3 Данные доклинической безопасности

В исследованиях хронической токсичности при пероральном приеме, проведенных на крысах и обезьянах, почка была органом-мишенью с обратимым повреждением.

В исследованиях in vitro или in vivo мутагенности не наблюдалось.

7619 - 2020

Исследования репродуктивной токсичности на крысах, мышах, кроликах и обезьянах не выявили признаков прямой эмбриотоксичности или тератогенности. Тем не менее было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, как класс, вызывают неблагоприятные эффекты на поздней стадии развития плода у грызунов (нарушение функции почек, увеличение частоты гибели плода и постнатальной смертности).

В длительных исследованиях на крысах и мышах канцерогенности не наблюдалось.



6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные ингредиенты: кальция хлорид гексагидрат, лактозы моногидрат, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере (ОПА/А1/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 3 и 6 блистеров с листком-вкладышем в картонной коробке.

По 15 таблеток в блистере (ОПА/А1/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 2 и 4 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения