

НД РБ

6191 - 2017

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от « 02.09.2022 » № 1157

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Престариум® А (МНН: Perindopril) 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Престариум® А (МНН: Perindopril) 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Престариум А, 5 мг:

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит 3,395 мг периндоприла, что соответствует 5 мг периндоприла аргинина.

Вспомогательные вещества с известным действием: 72,58 мг моногидрата лактозы

Престариум А, 10 мг:

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 6,790 мг периндоприла, что соответствует 10 мг периндоприла аргинина.


Вспомогательные вещества с известным действием: 145,16 мг моногидрата лактозы.

Полный список вспомогательных веществ приводится в разделе 6.1



3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетка, покрытая пленочной оболочкой.

Престариум А, 5 мг:

Светло-зеленая таблетка удлиненной формы, покрытая пленочной оболочкой, с выдавленным знаком  на одной стороне и с линией деления на каждой стороне. Таблетку можно делить на равные дозы.

Престариум А, 10 мг:

Зеленая, круглая, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, с выдавленным знаком  на одной стороне и знаком  на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

4.1 Терапевтические показания

Гипертензия

Лечение гипертензии

Сердечная недостаточность

Лечение сердечной недостаточности с клиническими проявлениями.

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Снижение риска сердечных явлений у пациентов с инфарктом миокарда и/или реваскуляризацией в анамнезе.

4.2 Режим дозирования и способ приема

Режим дозирования

Дозу можно корректировать в соответствии с профилем пациента (см. раздел 4.4) и реакцией артериального давления.

Гипертензия

ПРЕСТАРИУМ А может использоваться либо в виде монотерапии, либо в комбинации с гипотензивными препаратами других фармацевтических классов (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг при приеме один раз в сутки утром.

При сильной активации системы «ренин-ангиотензин-альдостерон» (в частности, у пациентов с реноваскулярной гипертензией, дефицитом соли и/или недостаточным объемом циркулирующей крови, сердечной декомпенсацией или тяжелой гипертензией) после приема начальной дозы может наступить резкое падение артериального давления. Лечение таких пациентов рекомендуется начинать под медицинским наблюдением с дозы 2,5 мг.

После одного месяца лечения дозу можно увеличить до 10 мг один раз в день.

В начале терапии ПРЕСТАРИУМОМ А возможно развитие гипертензии с клиническими проявлениями, вероятность этого повышается, если пациент одновременно проходит лечение диуретиками. Поэтому при назначении препарата следует соблюдать осторожность, так как у этих пациентов может иметься дефицит соли и/или недостаточный ОЦК.

При возможности, за 2-3 дня до начала лечения ПРЕСТАРИУМОМ А прием диуретиков должен быть остановлен (см. раздел 4.4).

Если прием диуретиков у пациентов с гипертензией не может быть приостановлен, то лечение ПРЕСТАРИУМОМ А следует начинать с дозы 2,5 мг. Должен проводиться мониторинг почечной функции и уровня содержания калия в сыворотке. Дозу ПРЕСТАРИУМА А следует корректировать в зависимости от реакции артериального давления. При необходимости, можно возобновить прием диуретиков.

Лечение пожилых пациентов следует начинать с дозировки 2,5 мг, постепенно увеличивая ее: до 5 мг через один месяц после начала лечения, затем - до 10 мг в зависимости от функции печени (см. таблицу ниже).

Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями

Применение ПРЕСТАРИУМА А в комбинации с не сберегающими калий диуретиками и/или дигоксином и/или бета-блокаторами необходимо начинать под пристальным медицинским наблюдением, рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг утром. При хорошей переносимости, через 2 недели после начала лечения доза может быть увеличена до 5 мг один раз в день. Основанием для такой коррекции дозы должна быть клиническая реакция каждого конкретного пациента.

Под пристальным медицинским наблюдением должно проходить начало лечения пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и других пациентов с высокой степенью риска (пациенты с нарушением функции почек и с тенденцией к электролитным нарушениям, пациенты, одновременно проходящие лечение диуретиками и/или сосудорасширяющими препаратами) (см. раздел 4.4).

Пациентам с высоким риском гипотензии с клиническими проявлениями, например, пациентам с дефицитом соли с или без гипонатриемии, пациентам с гиповолемией или пациентам, проходящим лечение высокими дозами диуретиков, следует, по возможности, провести коррекцию указанных состояний до начала приема ПРЕСТАРИУМА А. До начала и во время терапии ПРЕСТАРИУМОМ А следует проводить пристальное наблюдение за артериальным давлением, почечной функцией и уровнем калия в сыворотке (см. раздел 4.4).

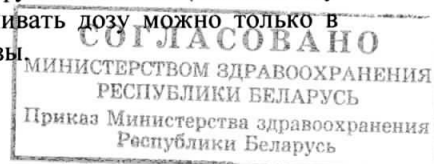
Стабильная ишемическая болезнь сердца

Прием ПРЕСТАРИУМА А следует начинать с дозы 5 мг один раз в день в течение двух недель, затем увеличивать до 10 мг один раз в день, в зависимости от почечной функции и при условии хорошей переносимости дозы 5 мг.

Пациентам пожилого возраста терапию следует начинать с дозы 2,5 мг один раз в день в течение одной недели, затем, в течение недели – по 5 мг один раз в день, затем – увеличивать суточную дозу вплоть до 10 мг при приеме один раз в день в зависимости от функции почек (см. Таблицу 1 «Корректировка дозы при нарушении функции почек»). Увеличивать дозу можно только в случае хорошей переносимости предшествующей, более низкой дозы.

Отдельные категории пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью



Доза для пациентов с почечной недостаточностью должна подбираться в зависимости от клиренса креатинина, в соответствии с таблицей 1, которая приводится ниже:

Таблица 1: коррективная доза при нарушении функции почек

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая дозировка
$Cl_{CR} \geq 60$	5 мг в день
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 мг в день
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 мг в день через день
Пациенты, проходящие гемодиализ*	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 мг в день диализа

* Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Пациенты, проходящие гемодиализ, должны принимать препарат после диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени коррективная доза не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети и подростки

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

Данные, имеющиеся на настоящий момент, описаны в разделе 5.1, однако невозможно представить каких-либо рекомендаций по назначению препарата в этом случае.

Поэтому назначение препарата детям и подросткам не рекомендуется.

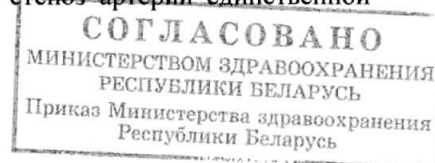
Способ приема

Пероральный прием.

Принимать ПРЕСТАРИУМ А рекомендуется один раз в день, утром перед завтраком.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу, одному из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, или любому другому ингибитору АПФ.
- В анамнезе ангионевротический отек, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ (см. раздел 4.4).
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Второй и третий триместр беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Комбинированный прием ПРЕСТАРИУМА А с препаратами, содержащими алискирен, пациентами, страдающими сахарным диабетом или почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Одновременное применение с терапией сакубитрилом и валсартаном. Между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения ПРЕСТАРИУМОМ А необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5).
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4).



4.4 Особые указания и предосторожности при приеме

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Если в течение первого месяца терапии периндоприлом наступает эпизод (крупный или нет) нестабильной стенокардии, то перед тем, как продолжать лечение, следует провести тщательную оценку соотношения терапевтической пользы и риска.

Гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать снижение артериального давления. Гипотензия с клиническими проявлениями редко развивается у гипертензивных пациентов без сопутствующих заболеваний, чаще она возникает у пациентов со сниженным ОЦК (принимающих диуретики, находящихся на диете с ограниченным потреблением соли, пациентов на диализе, пациентов, страдающих диареей или рвотой) или у пациентов с тяжелой ренин-зависимой гипертонией (см. разделы 4.5 и 4.8). Гипотензия с клиническими проявлениями отмечалась у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью с клиническими проявлениями, с сопутствующей почечной недостаточностью или при ее отсутствии. Вероятнее всего она может наступить у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности, как следствие приема высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемии или нарушения функции почек. Пациентам с повышенным риском наступления гипотензии с клиническими проявлениями в начале терапии и во время коррекции дозы следует проводить тщательный мониторинг (см. разделы 4.2 и 4.8). Подобного подхода следует также придерживаться при лечении пациентов, страдающих ишемией или цереброваскулярными заболеваниями, у которых резкая гипотензия может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

В случае развития гипотензии, необходимо положить пациента на спину и, при необходимости, восполнить ОЦК путем внутривенного введения раствора хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%). Преходящая гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего приема препарата, который можно уверенно продолжать после того, как артериальное давление снова повысилось вследствие увеличения ОЦК.

У некоторых пациентов с застойной сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным давлением, прием ПРЕСТАРИУМА А может привести к дополнительному снижению системного артериального давления. Это ожидаемый эффект и обычно он не должен приводить к прекращению лечения. При наступлении клинических проявлений гипотензии может понадобиться уменьшить дозу или прекратить прием ПРЕСТАРИУМА А.

Стеноз аорты и митрального клапана /гипертрофическая кардиомиопатия:

Как и другие ингибиторы АПФ, ПРЕСТАРИУМ А должен с особой осторожностью назначаться пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выходного тракта левого желудочка, например, со стенозом аорты или гипертрофической кардиомиопатией.

Почечная недостаточность

В случае нарушения почечной функции (клиренс креатинина < 60 мл/мин) начальная доза должна корректироваться в соответствии с клиренсом креатинина пациента (см. раздел 4.2), а затем – в зависимости от реакции пациента на лечение. Для этих пациентов регулярный мониторинг уровня калия и креатинина является обычной практикой (см. раздел 4.8).

Гипотензия, которая наступает в начале терапии ингибиторами АПФ у пациентов с сердечной недостаточностью с клиническими проявлениями, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Имеются сообщения о наступлении в этой ситуации острой почечной недостаточности, которая обычно носит обратимый характер.

У некоторых пациентов с двусторонним почечным артериальным стенозом или стенозом артерии единственной почки, проходящих лечение ингибиторами АПФ, отмечались случаи повышения уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке, которые были обратимыми при прекращении терапии. Это было наиболее вероятно у пациентов с почечной недостаточностью. При реноваскулярной гипертонии также существует повышенный риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких пациентов должно начинаться под тщательным медицинским наблюдением, с назначением низких доз и тщательной титрацией дозы. Поскольку прием диуретиков может быть фактором, способствующим развитию вышеописанных

состояний, в первые недели лечения ПРЕСТАРИУМОМА необходимо отменить диуретики и постоянно контролировать функцию почек.

У некоторых пациентов с гипертензией без видимого нарушения сосудов почек отмечалось повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке, обычно оно носило незначительный и преходящий характер, особенно при комбинированном приеме ПРЕСТАРИУМА А и диуретика. Это наиболее вероятно у пациентов, уже страдающих нарушением почечной функции. В этом случае может потребоваться уменьшение дозировки и/или прекращение приема диуретика и/или ПРЕСТАРИУМА А.

Пациенты, проходящие гемодиализ

У некоторых пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопоточных мембран и одновременно получающих один из ингибиторов АПФ, были отмечены случаи развития анафилактоидных реакций. Для таких пациентов следует рассмотреть возможность использования мембран другого типа или назначения гипотензивного препарата другого класса.

Трансплантация почек

Опыт назначения ПРЕСТАРИУМА А пациентам с недавно проведенной трансплантацией почек отсутствует.

Реноваскулярной гипертензии

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки при применении ингибиторов АПФ повышен риск гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3). Диуретики могут усугублять это состояние. Снижение функции почек может проявляться только незначительными изменениями концентрации креатинина в сыворотке, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Повышенная чувствительность/Ангионевротический отек

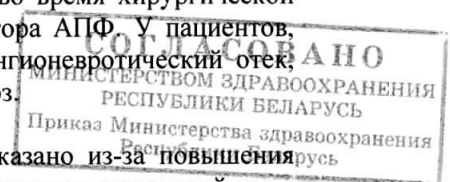
Сообщения об ангионевротическом отеке лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов, проходящих лечение ингибиторами АПФ, включая ПРЕСТАРИУМ А, были редкими (см. раздел 4.8). Эти реакции могут наступить в любой момент во время терапии. В таких случаях прием ПРЕСТАРИУМА А следует немедленно прекратить и проводить соответствующий мониторинг вплоть до полного исчезновения симптомов. Обычно, в случаях, когда отек затрагивал только лицо и губы, он проходил без какого-либо лечения, хотя антигистаминные препараты помогали облегчить симптомы.

Ангионевротический отек, который также затрагивает гортань, может быть смертельным. При отеке языка, голосовой щели или гортани, при котором вероятно обструкция дыхательных путей, следует немедленно предпринять соответствующие меры. Неотложная помощь может включать назначение адреналина и/или поддержание проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под пристальным медицинским наблюдением до полного и окончательного исчезновения симптомов.

Повышенный риск наступления ангионевротического отека при приеме ингибитора АПФ существует для пациентов, перенесших ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ (см. раздел 4.3).

Имеются редкие сообщения об ангионевротическом отеке, затрагивающем ЖКТ, у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ. Эти пациенты жаловались на боли в животе (сопровождавшиеся или нет тошнотой и рвотой); в некоторых случаях этому не предшествовал ангионевротический отек лица, а уровень С-1 эстеразы был в норме. Диагностика ангионевротического отека проводилась с помощью процедур, включавших компьютерную томографию живота, либо при ультразвуковом обследовании, либо во время хирургической операции; симптомы проходили после прекращения приема ингибитора АПФ. У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, с жалобами на боли в животе, ангионевротический отек, затрагивающий ЖКТ, должен включаться в дифференциальный диагноз.

Сочетание периндоприла с сакубитрилом и валсартаном противопоказано из-за повышения риска ангионевротического отека (см. раздел 4.3). Интервал между приемом последней дозы



периндоприла и началом лечения сакубитрилом и валсартаном должен составлять не менее 36 часов. При прекращении лечения сакубитрилом и валсартаном между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения периндоприлом должно пройти не менее 36 часов (см. разделы 4.3 и 4.5).

Одновременное применение ингибиторов АПФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы NEP (напр., рацекадотрил), ингибиторов mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может повысить риск ангионевротического отека (отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся респираторными нарушениями или без них) (см. раздел 4.5). В этой связи необходимо тщательно взвесить соотношение пользы и риска перед назначением рацекадотрила, ингибиторов mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) пациентам, принимающим ингибитор АПФ.

Анафилактоидные реакции при проведении процедур афереза липопротеина низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, получающих процедуры афереза ЛПНП с помощью декстрансульфатной абсорбции, при назначении ингибиторов АПФ отмечались случаи развития угрожающих жизни анафилактоидных реакций. Избегать этих реакций удавалось путем временной отмены ингибитора АПФ каждый раз перед проведением афереза.

Анафилактические реакции во время десенсибилизации

Анафилактоидные реакции наступали у некоторых пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (напр., ядом перепончатокрылых). У некоторых пациентов этих реакций удавалось избежать путем временной отмены ингибитора АПФ, но они вновь наступали в случае неосторожного приема препарата.

Нарушение функции печени

В редких случаях ингибиторы АПФ сопровождалась синдромом, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует в фульминантный некроз печени и (иногда) заканчивается летальным исходом. Механизм этого синдрома пока непонятен. Пациенты, получающие ингибиторы АПФ, у которых развивается желтуха или заметно повышается уровень ферментов печени, должны прекратить прием ингибитора АПФ и пройти тщательное медицинское обследование (см. раздел 4.8).

Нейтропения /Агранулоцитоз /Тромбоцитопения /Анемия

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, отмечались нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и отсутствием других осложняющих факторов нейтропения наступает редко. При приеме периндоприла следует соблюдать крайнюю осторожность пациентам с коллагенозно-сосудистыми заболеваниями, пациентам, проходящим лечение аллопурином или прокаинамидом, или тем, у кого присутствуют все эти осложняющие факторы, в особенности, при уже имеющихся нарушениях функции почек. У некоторых из таких пациентов развились серьезные инфекции. В отдельных случаях интенсивная терапия антибиотиками оказывалась безуспешной. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический мониторинг количества лейкоцитов и проинструктировать пациентов о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (напр., боли в горле, повышенная температура).

Раса

Ангионевротический отек при лечении ингибиторами АПФ чаще наступает у пациентов негроидной расы, чем у пациентов других рас.

Как и другие ингибиторы АПФ, гипотензивная эффективность периндоприла у пациентов негроидной расы может быть ниже, чем у пациентов других рас. Возможно, причина этого состоит в том, что гипертензия у пациентов негроидной расы чаще проходит на фоне низкого содержания ренина.

Кашель

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

6191 - 2017

При терапии ингибиторами АПФ были отмечены случаи кашля. Характерен непродуктивный, непрекращающийся кашель, который проходит с прекращением терапии. Кашель, вызванный приемом ингибитора АПФ, следует рассматривать как часть дифференциального диагноза кашля.

Хирургическое вмешательство /Анестезия

При хирургическом вмешательстве или во время анестезии препаратами, вызывающими гипотензию, ПРЕСТАРИУМ А может блокировать образование ангиотензина II, как следствие компенсаторного высвобождения ренина. Рекомендуется прекратить лечение за день до операции. При наступлении гипотензии, которая предположительно связана с этим механизмом действия, следует увеличить ОЦК.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, в том числе периндоприлом, отмечались случаи повышенного содержания калия в сыворотке крови. Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, так как они ингибируют секрецию альдостерона. Этот эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. К факторам риска развития гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные явления, такие как обезвоживание, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз, сопутствующий прием калийсберегающих диуретиков (напр., спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), калиевых добавок или калийсодержащих заменителей соли, а также прием других лекарственных препаратов, вызывающих повышение калия в сыворотке (напр., гепарина, ко-тримоксазола, также известного как триметоприм/сульфаметоксазол), и особенно антагонистов альдостерона или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Прием калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей соли, особенно пациентами с нарушенной функцией почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезную аритмию, иногда с летальным исходом. Калийсберегающие диуретики и блокаторы ангиотензиновых рецепторов следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ; при этом необходим мониторинг уровня калия в сыворотке крови и функции почек. Если сопутствующее назначение периндоприла или вышеуказанных препаратов считается необходимым, то их прием должен проводиться с осторожностью и при регулярном мониторинге содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Пациенты с диабетом

Пациентам с диабетом, принимающим пероральные противодиабетические препараты или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ следует проводить тщательный мониторинг (см. раздел 4.5).

Литий

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

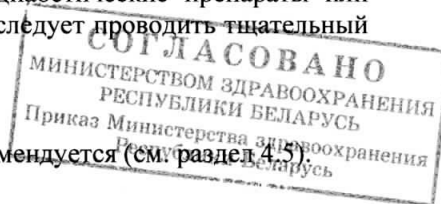
Калийсберегающие препараты, калиевые добавки и калийсодержащие заменители соли

Комбинированный прием периндоприла с калийсберегающими препаратами, калиевыми добавками и калийсодержащими заменителями соли обычно не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS)

Имеются свидетельства того, что комбинированный прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). По этой причине двойная блокада путем комбинированного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если терапия путем двойной блокады считается абсолютно необходимой, она должна проводиться только под наблюдением специалиста, при этом у пациента требуется часто и тщательно контролировать функцию почек, электролиты и артериальное давление.



Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны применяться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Первичный гиперальдостеронизм

Антигипертензивные препараты, угнетающие ренин-ангиотензиновую систему, как правило, неэффективны у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. В связи с этим применение данного препарата не рекомендуется.

Беременность

Не следует начинать прием ингибиторов АПФ во время беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не считается абсолютно необходимым, то пациентки, планирующие беременность, должны перейти на альтернативное гипотензивное лечение, безопасный профиль которого при беременности был установлен. Как только факт беременности подтвердился, прием ингибитора АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, перейти на альтернативный вид лечения (см. разделы 4.3 и 4.6).

Вспомогательные вещества

Таблетки содержат лактозу, поэтому приема данного препарата должны избегать пациенты с редко встречающимися проблемами наследственной непереносимости лактозы, плохой абсорбцией глюкозы-галактозы или общим дефицитом лактазы.

Уровень натрия

ПРЕСТАРИУМ А содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, т.е. практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Данные клинического исследования показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS) посредством комбинированного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с повышенной частотой нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с приемом одного вещества, действующего на RAAS (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

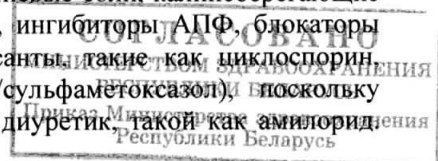
Лекарственные препараты, повышающие риск ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку это повышает риск ангионевротического отека (см. раздел 4.3 и 4.4). Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом/валсартаном должен составлять не менее 36 часов. Между приемом последней дозы сакубитрила/валсартана и началом лечения периндоприлом необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.3 и 4.4).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может привести к повышенному риску ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

Хотя содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, гиперкалиемия может возникнуть у некоторых пациентов, принимающих ПРЕСТАРИУМ А. Некоторые лекарственные препараты или терапевтические группы лекарственных препаратов могут повысить вероятность развития гиперкалиемии: алискирен, калиевые соли, калийсберегающие диуретики (напр., спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид.



Комбинированный прием этих препаратов повышает риск возникновения гиперкалиемии. В связи с этим комбинация препарата ПРЕСТАРИУМ А с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Если одновременное применение показано, их следует использовать с осторожностью и при частом мониторинге уровня калия в сыворотке крови.

Комбинированный прием противопоказан (см. раздел 4.3)

Алискирен

У пациентов, страдающих сахарным диабетом или почечной недостаточностью, повышается риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Экстракорпоральные процедуры:

Экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями: диализ или гемофильтрация с применением мембран с высокой ультрафильтрационной активностью (напр., полиакрилонитриновых мембран) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата – повышают риск тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3). При необходимости такой терапии следует использовать другой вид мембраны для диализа или другой класс антигипертензивного средства.

Комбинированный прием не рекомендуется (см. раздел 4.4)

Алискирен

У пациентов, кроме пациентов, страдающих сахарным диабетом или почечной недостаточностью, повышается риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Комбинированная терапия ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов

В литературных данных указывается, что у пациентов с подтвержденной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органа-мишени комбинированная терапия ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов соотносится с более высокой частотностью развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с приемом одного препарата, воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (напр., путем комбинирования ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться отдельно взятыми случаями и сопровождаться тщательным мониторингом почечной функции, уровня калия и артериального давления.

Эстрамустин

Повышенный риск нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек (ангиоотек).

Калийсберегающие диуретики (напр., триамтерен, амилорид и т.д.), калий (соли)

Гиперкалиемия (потенциально с летальным исходом), особенно в сочетании с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемический эффект).

Комбинированный прием периндоприла с этими лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4). Если сопутствующее применение этих препаратов все же показано, то при их приеме следует соблюдать особую осторожность и проводить частый мониторинг содержания калия в сыворотке крови. Информация о применении спиронолактона при сердечной недостаточности приводится ниже.

Литий

При комбинированном приеме лития и ингибиторов АПФ имелись случаи обратимого увеличения концентрации лития в сыворотке и случаи токсичности. Сочетание периндоприла и лития не рекомендуется, но если комбинированный прием необходим, то следует проводить тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови (см. раздел 4.4).



Комбинированный прием, требующий особой осторожности**Противодиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты)**

Эпидемиологические исследования показали, что комбинированный прием ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулины, пероральные гипогликемические препараты) может привести к усилению эффекта снижения уровня глюкозы в крови с риском наступления гипогликемии. Наступление таких событий наиболее вероятно в первые недели комбинированного лечения и у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен

Повышение гипотензивного эффекта. Мониторинг артериального давления и, при необходимости, коррекция гипотензивной дозы препарата.

Калийнесберегающие диуретики

У пациентов, принимающих диуретики, особенно у пациентов с пониженным ОЦК и/или дефицитом солей, может наблюдаться значительное снижение артериального давления в начале терапии ингибитором АПФ. Вероятность гипотензивного эффекта может быть снижена прекращением приема диуретиков, повышением ОЦК или потреблением соли перед началом терапии периндоприлом в низкой дозе с ее последующим постепенным увеличением.

При артериальной гипертензии, если предыдущее лечение диуретиками вызвало дефицит соли/понижение ОЦК, необходимо либо прекратить прием диуретика перед началом терапии ингибитором АПФ с последующим введением калийнесберегающего диуретика, либо прием ингибитора АПФ необходимо начинать с низкой дозы с ее последующим увеличением.

При застойной сердечной недостаточности, требующей приема диуретиков, прием ингибитора АПФ следует начинать с очень низкой дозы, по возможности после предварительного снижения дозы сопутствующего калийнесберегающего диуретика.

Во всех случаях в течение первых нескольких недель после начала терапии ингибитором АПФ необходимо проводить тщательный мониторинг функции почек (уровень креатинина).

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

При приеме эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг/сутки до 50 мг/сутки и низких доз ингибиторов АПФ:

При лечении сердечной недостаточности класса II-IV (по классификации NYHA) с фракцией выброса <40%, с предшествующей терапией ингибиторами АПФ и петлевыми диуретиками, существует риск развития гиперкалиемии с потенциальным летальным исходом, особенно в случае несоблюдения рекомендаций по назначению данной комбинации препаратов.

Прежде чем назначать данную комбинацию препаратов, следует убедиться в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности у пациента.

В течение первого месяца терапии один раз в неделю, а затем один раз в месяц рекомендуется проводить мониторинг калиемии и креатинемии.

Нестероидные противовоспалительные медицинские препараты (НПВС), включая ацетилсалициловую кислоту ≥ 3 г/день

Когда ингибиторы АПФ назначаются в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (напр., с ацетилсалициловой кислотой в противовоспалительных дозировках, с ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПВС), их гипотензивный эффект может смягчаться. Комбинированное применение ингибиторов АПФ и НПВС может привести к повышенному риску ухудшения почечной функции, включая возможную острую почечную недостаточность, и к повышению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже нарушенной функцией почек. Комбинированный прием этих препаратов следует назначать с осторожностью, особенно пожилым пациентам. Следует следить за адекватной гидратацией организма пациентов. В начале комбинированной терапии, а также периодически во время терапии, следует проводить мониторинг почечной функции.

Комбинированный прием, требующий осторожности**Гипотензивные и сосудорасширяющие препараты**

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Комбинированный прием этих препаратов может привести к усилению гипотензивного эффекта периндоприла. Сопутствующий прием нитроглицерина и других нитратов или других сосудорасширяющих средств, может привести к дальнейшему снижению артериального давления.

Трициклические антидепрессанты / Антипсихотические препараты / Анестезирующие препараты
Комбинированный прием некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотических препаратов с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления (см. раздел 4.4).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Золото

Поступали редкие сообщения о нитритоидных реакциях (симптомы, включающие покраснение лица, тошноту, рвоту и гипотензию) у пациентов, проходящих инъекционную терапию золотосодержащими препаратами (ауротиомалат натрия) и сопутствующее лечение ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

4.6 Фертильность, беременность и кормление грудью

Беременность

Прием ингибиторов АПФ в первый триместр беременности не рекомендуется (см. раздел 4.4). Прием ингибиторов АПФ во время второго и третьего триместра беременности противопоказан (см. разделы 4.3. и 4.4).

Эпидемиологические свидетельства в отношении риска тератогенности при приеме ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не были убедительными, тем не менее, некоторого увеличения риска исключить нельзя. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не считается абсолютно необходимым, то пациентки, планирующие беременность, должны перейти на альтернативное гипотензивное лечение, безопасный профиль которого при беременности был установлен. Если факт беременности подтвердился, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, перейти на альтернативный вид лечения.

Известно, что прием ингибиторов АПФ во втором и третьем триместре беременности у человека приводит к токсичности плода (пониженная функция почек, маловодие, задержка оксификации черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3). Если прием ингибиторов АПФ имел место начиная со второго триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и черепа. Если мать во время беременности принимала ингибиторы АПФ, то младенец должен находиться под пристальным наблюдением на предмет гипотензии (см. разделы 4.3. и 4.4).

Кормление грудью

Информация о приеме ПРЕСТАРИУМА А в период кормления отсутствует, поэтому назначение ПРЕСТАРИУМА А не рекомендуется. При кормлении, особенно новорожденных или недоношенных детей, следует отдавать предпочтение альтернативным методам лечения с установленным профилем безопасности.

Фертильность:

Влияние на репродуктивную функцию или развитие плода отмечено не было.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.7 Влияние на способность вождения автотранспорта и управления механизмами

ПРЕСТАРИУМ А не оказывает прямого влияния на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами, но у некоторых пациентов, особенно в начале лечения или при

комбинации с другим гипотензивным препаратом, возможно развитие индивидуальных реакций, связанных с низким артериальным давлением.

В результате, способность управлять автотранспортом или другими механизмами может быть нарушена.

4.8 Побочное действие

а. Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности периндоприла совпадает с профилем безопасности ингибиторов АПФ: Самые распространенные нежелательные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований и отмечавшиеся при применении периндоприла: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, звон в ушах, гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, искажение вкусового восприятия, диспепсия, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные судороги и астения.

б. Сведенный в таблицу перечень нежелательных реакций

В ходе клинических исследований и/или применения периндоприла после его выхода на рынок были выявлены следующие побочные эффекты (представлены по частотности):

Явление очень частое ($\geq 1/10$); частое ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечастое ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редкое ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редкое ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно провести оценку на основании имеющихся данных).

MedDRA Класс системы органов	Нежелательные эффекты	Частота
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*
	Агранулоцитоз или панцитопения	Очень редко
	Пониженный гемоглобин и гематокрит	Очень редко
	Лейкопения/нейтропения	Очень редко
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. раздел 4.4)	Очень редко
	Тромбоцитопения	Очень редко
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)	Редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая при прекращении лечения (см. раздел 4.4)	Нечасто*
	Гипонатриемия	Нечасто*
Нарушения со стороны психики	Депрессия	Нечасто
	Перепады настроения	Нечасто
	Нарушения сна	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто
	Головная боль	Часто
	Парестезия	Часто
	Вертиго	Часто
	Сонливость	Нечасто*
	Синкопа	Нечасто*
	Спутанность сознания	Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Часто
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Звон в ушах	Часто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто*
	Тахикардия	Нечасто*
	Стенокардия (см. раздел 4.4).	Очень редко
	Аритмия	Очень редко

MedDRA Класс системы органов	Нежелательные эффекты	Частота
	Инфаркт миокарда, возможно вызванный чрезмерным снижением АД 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	Редко*
	Инсульт, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редко
	Синдром Рейно	Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Часто
	Одышка	Часто
	Бронхоспазм	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	Очень редко
	Ринит	Очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боли в животе	Часто
	Запор	Часто
	Диарея	Часто
	Искажение вкусового восприятия	Часто
	Диспепсия	Часто
	Тошнота	Часто
	Рвота	Часто
	Сухость во рту	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчного пузыря	Цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел 4.4).	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	Часто
	Сыпь	Часто
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Нечасто
	Ангioneвротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел 4.4)	Нечасто
	Реакции светочувствительности	Нечасто*
	Пемфигоид	Нечасто*
	Гипергидроз	Нечасто
	Ухудшение псориаза	Редко*
	Эритема многоформная	Очень редко
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительных тканей	Мышечные судороги	Часто
	Артралгия	Нечасто*
	Миалгия	Нечасто*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	Редко
	Анурия/олигурия	Редко*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и груди	Эректильная дисфункция	Нечасто
Расстройства общего характера и в месте введения препарата	Астения	Часто
	Боль в груди	Нечасто*
	Недомогание	Нечасто*
	Периферический отек	Нечасто*
	Гипертермия	Нечасто*
Лабораторные исследования	Повышенное содержание мочевины в крови	Нечасто*
	Повышенное содержание креатинина в крови	Нечасто*
	Повышенное содержание билирубина в крови	Редко
	Повышение уровня ферментов печени	Редко

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

MedDRA Класс системы органов	Нежелательные эффекты	Частота
Травмы, отравления и осложнения	Падение	Нечасто*

*Частота подсчитана по результатам клинических исследований на предмет побочных явлений, выявленных из спонтанных сообщений.

Клинические испытания

В ходе рандомизированного периода исследования EUROPA собирались только сообщения о серьезных побочных явлениях. Серьезные побочные явления наступили у небольшого количества пациентов: у 16 (0,3%) из 6122 пациентов, распределенных на прием периндоприла, и у 12 (0,2%) из 6107 пациентов, распределенных на прием плацебо. Из пациентов, получавших периндоприл, у 6 была отмечена гипотензия, у 3 – ангионевротический отек и у 1 - внезапная остановка сердца. По причине кашля, гипотензии или другой непереносимости из исследования вышло больше пациентов в группе лечения периндоприлом (6,0%, n=366), чем в группе плацебо (2,1%, n=129).

Сбор сообщений о подозрении на нежелательные реакции

Сбор сообщений о подозрении на нежелательные реакции после регистрации лекарственного препарата имеет большое значение. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения пользы/риска лекарственного препарата. Просьба к медицинским работникам сообщать о подозрениях на нежелательные реакции с помощью государственной системы уведомлений.

4.9 Передозировка

Имеется мало данных о передозировке у человека. Возможные симптомы, вызванные передозировкой ингибиторами АПФ: гипотензия, циркуляторный шок, нарушения электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, усиленное сердцебиение, брадикардия, головокружение, тревожность и кашель.

В случае передозировки рекомендуется проведение внутривенной инфузии раствора хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%). В случае развития гипотензии пациент должен быть переведен в положение лежа на спине. При возможности, следует рассмотреть вариант лечения ангиотензином II в виде инфузии и/или внутривенного введения катехоламинов. Периндоприл выводится из организма гемодиализом (см. раздел 4.4). В случае брадикардии, резистентной к терапии, показано проведение электрокардиостимуляции. Следует постоянно контролировать жизненно важные показатели, уровень электролитов и креатинина в сыворотке.

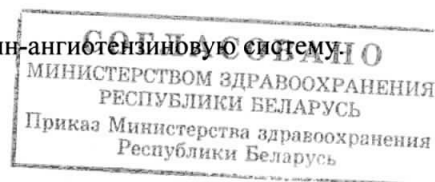
5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Код АТХ: C09AA04

Механизм действия

Периндоприл – это ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-преобразующий фермент, АПФ). Преобразующий фермент или киназа – это экзопептидаза, которая позволяет превращать ангиотензин I в сосудосуживающий ангиотензин II, а также вызывает распад сосудорасширяющего брадикинина до неактивного гептапептида. Ингибирование АПФ приводит к снижению ангиотензина II в плазме, что ведет к повышению активности ренина в плазме (за счет ингибирования негативной обратной связи высвобождения ренина) и снижению выделения альдостерона. Так как АПФ блокирует активность брадикинина, ингибирование АПФ также приводит к повышению активности циркулирующей и локальной калликреин-кининовой системы (а также к активизации системы простагландина).



6191 - 2017

Возможно, что данный механизм способствует наступлению гипотензивного действия ингибиторов АПФ и частично вызывает некоторые из побочных эффектов (напр., кашель). Периндоприл действует через свой активный метаболит периндоприлат. Другие метаболиты не показали *in vitro* способности ингибировать действие АПФ.

Клиническая эффективность и безопасность

Гипертензия

Периндоприл действует при артериальной гипертензии любой степени: слабой, средней и тяжелой; снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как в положении лежа на спине, так и в положении стоя.

Периндоприл уменьшает сопротивление периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления. Как следствие, увеличивается периферический кровоток, не влияя на частоту сердечных сокращений.

Как правило, почечный кровоток увеличивается, в то время как уровень клубочковой фильтрации обычно остается без изменений.

Максимальная гипотензивная активность достигается через 4-6 часов после приема однократной дозы и сохраняется в течение не менее 24 часов: эффект при минимальной активности препарата составляет приблизительно 87-100 % от эффекта при максимальной активности.

Снижение артериального давления наступает быстро. У пациентов, восприимчивых к лечению, нормализация артериального давления происходит в течение месяца и сохраняется без возникновения тахифилаксии.

Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Подтверждено, что у человека периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие. Он улучшает эластичность крупных артерий и уменьшает соотношение потока/просвета малых артерий.

Комбинация ингибитора АПФ с тиазидным диуретиком приводит к аддитивному синергизму.

Комбинация ингибитора АПФ с тиазидным препаратом также снижает риск гипокалиемии, возникающей при приеме диуретиков.

Сердечная недостаточность

Периндоприл уменьшает работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

Исследования пациентов с сердечной недостаточностью показали:

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

В сравнительных исследованиях первый прием 2,5 мг периндоприла аргинина пациентами с сердечной недостаточностью легкой или средней степени не вызывал значимого снижения артериального давления по сравнению с плацебо.

Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца

Исследование EUROPA продолжалось 4 года, это было многоцентровое, международное, рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование с плацебо-контролем.

Двенадцать тысяч двести восемнадцать (12218) пациентов старше 18 лет прошли рандомизацию для приема периндоприла трет-бутиламина 8 мг (что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) (n=6110) или плацебо (n=6108).

У популяции исследования была установленная ишемическая болезнь сердца без клинических признаков сердечной недостаточности. В целом, 90% пациентов в прошлом перенесли инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию коронарной артерии. Большинство пациентов получали исследуемый препарат дополнительно к традиционно принятой терапии, включая ингибиторы тромбоцитов, гиполипидемические препараты и бета-блокаторы.

Основным критерием эффективности была композитная сумма сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с успешной реанимацией. Лечение периндоприлом трет-бутиламином 8 мг (что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) при

Сумма сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с успешной реанимацией
Результаты исследования
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

приеме один раз в день приводило к абсолютному значимому снижению первичной конечной точки на 1,9% (снижение относительного риска на 20 %, ДИ 95% [9,4; 28,6] – $p < 0,001$). У пациентов, имевших в анамнезе инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию, достигалось абсолютное снижение на 2,2%, что соответствует снижению относительного риска (COR) на 22,4% (ДИ 95% [12,0; 31,6] – $p < 0,001$) по первичной конечной точке по сравнению с плацебо.

Применение у детей и подростков

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

В открытом несравнительном клиническом исследовании у 62 пациентов с гипертензией 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. Доза назначалась индивидуально в соответствии с особенностями пациента и ответом артериального давления, при этом максимальная доза составляла 0,135 мг/кг/день.

59 пациентов завершили период продолжительностью три месяца, и 36 пациентов завершили расширенный период исследования, т. е. наблюдались не менее 24 месяцев (средняя продолжительность исследования: 44 месяца).

Артериальное систолическое и диастолическое давление оставалось стабильным с момента включения в исследование и до последнего обследования у пациентов, которые ранее получали лечение другими антигипертензивными препаратами, и снижалось у пациентов, ранее не получавших лечение.

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

Показатели безопасности соответствовали известному профилю безопасности для периндоприла.

Данные клинического исследования по двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS)

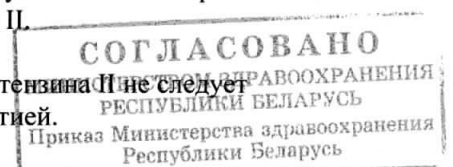
В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (исследование ONTARGET (продолжающееся исследование телмисартана в качестве монотерапии и в комбинации с рамиприлом с глобальной конечной точкой) и исследование VA NEPHRON-D (исследование нефропатии при диабете у пациентов Управления по делам ветеранов)) изучали применение комбинации ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II. Исследование ONTARGET представляло собой исследование, проводившееся у пациентов с анамнезом сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний либо сахарного диабета 2 типа, сопровождавшегося признаками ишемического поражения органов. Исследование VA NEPHRON-D — это исследование, проводившееся у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

В этих исследованиях не было выявлено значимого положительного эффекта на почечные и/или сердечно-сосудистые результаты и смертность, но при этом наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии в сравнении с монотерапией.

Учитывая их аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты также применимы к другим ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

По этой причине ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует использовать в комбинации у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Исследование алискирена при сахарном диабете 2 типа с использованием конечных точек сердечно-сосудистых и почечных заболеваний) представляло собой исследование, целью которого было оценить пользу добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистым заболеванием или обоими. Исследование было прекращено досрочно ввиду повышенного риска нежелательных исходов. Смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов в количественном отношении наблюдалась чаще в группе алискирена



в сравнении с группой плацебо, а сообщения о нежелательных явлениях и серьезных нежелательных явлениях, представляющих интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек), поступали чаще в отношении группы алискирена в сравнении с группой плацебо.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При пероральном приеме периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация достигается в течение 1 часа. Период полувыведения периндоприла из плазмы составляет 1 час. Периндоприл является пролекарством. 27% принимаемой дозы периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Кроме активного периндоприлата в организме образуется еще пять неактивных метаболитов. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме достигается через 3-4 часа после приема препарата.

Прием пищи снижает превращение периндоприла в периндоприлат, а следовательно, и его биодоступность, поэтому периндоприла аргинин рекомендуется принимать один раз в сутки, перорально, утром перед завтраком.

Было показано, что связь между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме является линейной.

Распределение

Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20%, в основном связывание происходит с ангиотензин-преобразующим ферментом, но зависит от концентрации препарата.

Выведение

Периндоприлат выделяется с мочой, окончательный период полувыведения его свободной фракции составляет около 17 часов, что позволяет достичь равновесного состояния за 4 дня.

Особые категории пациентов

Выведение периндоприлата замедляется у пожилых пациентов, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью. Подбор дозы пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить с учетом степени нарушения почечной функции (клиренс креатинина).

При диализе клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.

Кинетика периндоприла меняется у пациентов с циррозом: печеночный клиренс исходного вещества замедляется вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата не снижается, поэтому подбора дозировки не требуется (см. разделы 4.2. и 4.4).

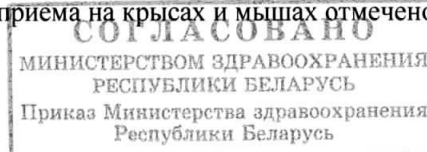
5.3 Доклинические данные по безопасности

В исследованиях хронической токсичности при пероральном приеме (на крысах и обезьянах), органом-рецептором являются почки, нарушения носят обратимый характер.

Мутагенности в исследованиях *invitro* и *invivo* отмечено не было.

Исследования репродуктивной токсикологии (на крысах, мышах, кроликах и обезьянах) не выявили признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако было показано, что ингибиторы ангиотензин-преобразующего фермента, как класс, оказывают нежелательное воздействие на позднее развитие плода, что приводит к гибели плода и врожденным нарушениям у грызунов и кроликов: наблюдались поражения почек и рост перинатальной и постнатальной смертности. Фертильность не была нарушена ни у самцов, ни у самок.

Канцерогенности в исследованиях длительного приема на крысах и мышах отмечено не было.



6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**6.1 Перечень вспомогательных веществ***Центральная часть*

Моногидрат лактозы
Магния стеарат
Мальтодекстрин
Диоксид кремния коллоидный гидрофобный
Натрия крахмалгликолят(тип А)

Пленочное покрытие

Глицерин
Гипромеллоза
Медный хлорофиллин
Макрогол 6000
Магния стеарат
Титана диоксид

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок хранения

3 года.

6.4 Особые указания по хранению

Во избежание попадания влаги плотно закрывать контейнер.

6.5 Тип и объем упаковки

Белый контейнер из полипропилена, с насадкой из полиэтилена низкой плотности с дозирующим отверстием, с непрозрачной белой пробкой, содержащей сиккативный гель.

Коробка на 14 или 30 таблеток.
Не все расфасовки могут быть представлены в продаже.

6.6 Особые указания по утилизации

Особые требования отсутствуют.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Les Laboratoires Servier (Ле Лаборатуар Сервье)
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex - France
Франция

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

По любым вопросам о данном лекарственном средстве, пожалуйста, обращайтесь в местное представительство Держателя регистрационного удостоверения.

БЕЛАРУСЬ

ул. Мясникова, 70, офис 303
220030 Минск, Республика Беларусь
Тел.: +375 173 06 54 55

НД РБ

6191 - 2017

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь