

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Периндоприл-АЛСИ, 4 мг, таблетки.

Периндоприл-АЛСИ, 8 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: периндоприл.

Периндоприл-АЛСИ, 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 4 мг периндоприла эрбумина.

Периндоприл-АЛСИ, 8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 8 мг периндоприла эрбумина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Периндоприл-АЛСИ, 4 мг, таблетки

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской и риской на одной стороне.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Периндоприл-АЛСИ, 8 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с риской на одной стороне.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Периндоприл-АЛСИ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу;

- стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС): снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

При выборе дозы следует учитывать особенности клинической ситуации (см. раздел 4.4.) и степень снижения артериального давления (АД) на фоне проводимой терапии.

Для обеспечения указанных ниже режимов дозирования при необходимости применения периндоприла в дозе 2 мг таблетку лекарственного препарата Периндоприл-АЛСИ в дозировке 4 мг можно разделить на две равные дозы.

Артериальная гипертензия

Периндоприл можно применять как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии (см. разделы 4.3., 4.4.).

Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг один раз в сутки.

У пациентов с выраженной активностью системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) (особенно при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или снижении содержания электролитов плазмы крови, декомпенсации ХСН или тяжелой степени артериальной гипертензии) после приема первой дозы препарата может развиваться выраженное снижение АД. В начале терапии такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Рекомендуемая начальная доза для таких пациентов составляет 2 мг один раз в сутки.

В случае необходимости через месяц после начала терапии можно увеличить дозу препарата до 8 мг один раз в сутки.

В начале терапии периндоприлом может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. У пациентов, одновременно получающих диуретики, риск развития артериальной гипотензии выше в связи с возможной гиповолемией и снижением содержания электролитов плазмы крови. Следует соблюдать осторожность при применении периндоприла у данной группы пациентов.

Рекомендуется, по возможности, прекратить прием диуретиков за 2–3 дня до предполагаемого начала терапии периндоприлом (см. раздел 4.4.).

При невозможности отменить диуретики, начальная доза периндоприла должна составлять 2 мг. При этом необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. В дальнейшем, в случае необходимости, доза препарата может быть увеличена. При необходимости прием диуретиков можно возобновить.

У пациентов пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2 мг в сутки, при необходимости через месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 4 мг в сутки, а

затем до 8 мг в сутки с учетом состояния функции почек (см. таблицу 1).

Сердечная недостаточность

Лечение пациентов с ХСН периндоприлом в комбинации с калийнесберегающими диуретиками и/или дигоксином и/или бета-адреноблокаторами рекомендуется начинать под тщательным медицинским наблюдением, назначая периндоприл в начальной дозе 2 мг один раз в сутки, утром. Через две недели лечения доза препарата может быть повышена до 4 мг один раз в сутки, при условии хорошей переносимости дозы 2 мг и удовлетворительного ответа на проводимую терапию.

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, а также у пациентов из группы высокого риска (пациенты с нарушенной функцией почек и тенденцией к нарушению водно-электролитного баланса, пациенты, одновременно получающие диуретики и/или сосудорасширяющие лекарственные препараты), лечение должно быть начато под тщательным медицинским наблюдением (см. раздел 4.4.).

У пациентов с высоким риском развития симптоматической артериальной гипотензии, например, со сниженным содержанием электролитов при наличии или без гипонатриемии, с гиповолемией или с интенсивной терапией диуретиками, перед началом приема периндоприла, по возможности, перечисленные состояния должны быть скорректированы. Такие показатели, как величина АД, функция почек и содержание калия в плазме крови, должны контролироваться как перед началом, так и в процессе терапии.

Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом)

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе терапию периндоприлом следует начинать с дозы 2 мг в течение первых двух недель, затем повышая дозу до 4 мг в течение последующих двух недель до применения индапамида.

Терапию следует начинать в любое время (от двух недель до нескольких лет) после перенесенного инсульта.

ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию

У пациентов со стабильным течением ИБС терапию периндоприлом следует начинать с дозы 4 мг один раз в сутки. Через две недели, при хорошей переносимости препарата и с учетом состояния функции почек, доза может быть увеличена до 8 мг один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью дозу препарата следует подбирать с учетом клиренса креатинина (КК).

Таблица 1. Дозировка периндоприла при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (мл/мин.)	Рекомендуемая доза
более или равен 60	4 мг/сут
более или равен 30, но менее 60	2 мг/сут
более или равен 15, но менее 30	2 мг через день
пациенты на гемодиализе* менее 15	2 мг в день диализа

* Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин. Препарат следует принимать после проведения процедуры диализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста следует начинать терапию с дозы 2 мг один раз в сутки в течение одной недели, затем по 4 мг один раз в сутки в течение следующей недели. Затем, с учетом состояния функции почек, дозу можно увеличить до 8 мг один раз в сутки (см. таблицу 1). Увеличивать дозу препарата можно только при его хорошей переносимости в ранее рекомендованной дозе.

Дети

Периндоприл не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет в связи с риском, связанным с опасениями относительно безопасности.

В настоящее время нет достаточных данных по безопасности и эффективности применения периндоприла у детей и подростков до 18 лет. Имеющиеся данные, описанные в разделе 5.1, не позволяют делать рекомендации по способу применения и дозировкам препарата у пациентов данной возрастной группы.

Способ применения

Внутри, один раз в сутки, утром, перед приемом пищи, запивая стаканом воды.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к периндоприлу, другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ (см. раздел 4.4.);
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;

- совместное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы 4.5. и 5.1.);
- совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4.);
- совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.4. и 4.5.);
- экстракорпоральная терапия, ведущая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5.);
- выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4.).
- беременность и лактация (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки;
- почечная недостаточность;
- системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и другие);
- терапия иммуносупрессорами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза);
- сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК) (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея);
- стенокардия;
- цереброваскулярные заболевания;
- реноваскулярная гипертензия;
- сахарный диабет;
- первичный гиперальдостеронизм;
- ХСН IV функционального класса по классификации NYHA (классификация Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов);
- совместное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития, алискирена и препаратов, содержащих алискирен у пациентов без сахарного диабета или нарушений функции почек, АРА II у пациентов без диабетической нефропатии;

- гиперкалиемия;
- хирургическое вмешательство / общая анестезия;
- гемодиализ с использованием высокопроточных мембран;
- десенсибилизирующая терапия;
- аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП);
- состояние после трансплантации почек;
- аортальный стеноз / митральный стеноз / гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- применение у пациентов негроидной расы.

Особые указания

Стабильная ИБС

При развитии любого эпизода нестабильной стенокардии в течение первого месяца терапии периндоприлом следует оценить преимущества и риск до продолжения терапии.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, диализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью ренин-зависимой гипертензии (см. разделы 4.5. и 4.8.). Симптоматическая артериальная гипотензия может наблюдаться у пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, вне зависимости от наличия почечной недостаточности. Это более вероятно у пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени, как реакция на прием «петлевых» диуретиков в высоких дозах, гипонатриемию или функциональную почечную недостаточность. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови в начале терапии и при подборе дозы периндоприла (см. разделы 4.2. и 4.8.).

Подобный подход применяется и у пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведен в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует восполнить объем циркулирующей крови при помощи внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено.

У некоторых пациентов с ХСН и нормальным или сниженным АД периндоприл может вызывать дополнительное снижение АД. Этот эффект предсказуем и обычно не требует прекращения терапии. При появлении симптомов выраженного снижения АД следует уменьшить дозу препарата или прекратить его прием.

Митральный стеноз / аортальный стеноз / гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с митральным стенозом, а также пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия).

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (КК <60 мл/мин) начальную дозу периндоприла выбирают в зависимости от значения КК и затем в зависимости от терапевтического эффекта. Для таких пациентов необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в сыворотке крови (см. раздел 4.8.).

Артериальная гипотензия, которая иногда развивается в начале приема ингибиторов АПФ у пациентов с симптоматической ХСН, может привести к ухудшению функции почек. Возможно развитие острой почечной недостаточности, как правило, обратимой.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов.

Лечение таких пациентов начинают под тщательным медицинским наблюдением с применением низких доз препарата и дальнейшим адекватным подбором доз. Следует временно прекратить лечение диуретиками и проводить регулярный контроль содержания калия и креатинина в плазме крови на протяжении первых нескольких недель терапии.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без указания на наличие предшествующего заболевания сосудов почек может повышаться концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном применении диуретических средств. Данные изменения обычно выражены незначительно и носят обратимый характер. Вероятность развития этих нарушений выше у пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. В таких случаях может потребоваться отмена или уменьшение дозы периндоприла и/или диуретика.

Гемодиализ

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран, были отмечены случаи развития анафилактических реакций на фоне терапии ингибиторами АПФ. В подобных ситуациях следует рассмотреть возможность назначения гипотензивного препарата другого класса или использования диализной мембраны другого типа.

Трансплантация почек

Данные о применении периндоприла у пациентов после трансплантации почки отсутствуют.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3.). Применение диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Повышенная чувствительность / ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях и в любом периоде терапии может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, верхних и нижних конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.8.). При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов требуется неотложная терапия, в том числе, подкожное введение эпинефрина (адреналина) и/или обеспечение проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. раздел 4.3.).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивался ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз

устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника (см. раздел 4.8.).

Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил

Совместное применение периндоприла с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил, противопоказано, так как повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.3.).

Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3. и 4.5.).

При одновременном приеме ингибиторов АПФ с другими ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.5.). У пациентов, получающих периндоприл, перед началом лечения ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрилом) необходимо провести тщательную оценку соотношения польза/риск.

Совместное применение с ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом)

Совместное применение ингибитора АПФ и ингибитора mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся или не сопровождающийся нарушением дыхательной функции) (см. раздел 4.5.).

Анафилактикоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактикоидные реакции. Для предотвращения анафилактикоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактикоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактикоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии, например, ядом перепончатокрылых насекомых. У этих пациентов подобные реакции удавалось предотвратить путем временной отмены ингибиторов АПФ, но при случайном или неаккуратном возобновлении лечения реакции могли развиваться вновь.

Нарушение функции печени

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдался синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата (см. раздел 4.8.), пациент должен находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения / агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения / агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следуют применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при сочетании этих факторов риска, особенно при наличии исходного нарушения функции почек. У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать лечащему врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Этнические различия

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы.

Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать упорный сухой кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

Хирургическое вмешательство / общая анестезия

У пациентов, которым планируется проведение обширных операций или применение средств для анестезии, вызывающих артериальную гипотензию, применение периндоприла может блокировать образование ангиотензина II на фоне компенсаторного высвобождения ренина. Лечение следует прекратить за сутки до операции. При развитии артериальной гипотензии по указанному механизму следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния, в частности дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз и совместный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок / препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в крови (например, гепарин, ко-тримоксазол (фиксированная комбинация сульфаметоксазола и триметоприма)).

Применение пищевых добавок / препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим совместный прием периндоприла и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5.).

Пациенты с сахарным диабетом

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии ингибитором АПФ необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. раздел 4.5.).

Препараты лития

Совместное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки

Не рекомендуется совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. раздел 4.5.).

Двойная блокада РААС

Есть данные, свидетельствующие о том, что совместное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС путем совместного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендована (см. разделы 4.5. и 5.1.). Если терапия с помощью двойной блокады признана абсолютно необходимой, ее следует проводить только под строгим медицинским контролем и при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов в крови и артериального давления.

Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел 4.3.).

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Таким образом, применение данного лекарственного препарата у таких пациентов не рекомендуется.

Дети

Эффективность и безопасность периндоприла у детей до 18 лет не установлены.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных реакций, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.1.).

Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные препараты или препараты других фармакологических классов могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен и алискиренсодержащие препараты, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, лекарственные препараты, содержащие триметоприм,

в том числе фиксированную комбинацию сульфаметоксазола и триметоприма (ко-тримоксазол). Сочетание этих лекарственных препаратов повышает риск гиперкалиемии.

Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3.)

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

Противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек и не рекомендуется у других пациентов: возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Совместная терапия ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина

Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.3.).

Экстракорпоральные методы лечения

Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием некоторых высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловые мембраны) и аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактических реакций (см. раздел 4.3.). Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или применения другого класса антигипертензивных препаратов.

Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил

Совместное применение периндоприла с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил, противопоказано, так как подавление неприлизина одновременно с применением ингибитора АПФ может увеличить риск развития ангионевротического отека. Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4.).

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, повышен риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Совместная терапия ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия в сыворотке крови и АД.

Эстрамустин

Совместное применение может привести к повышению риска нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек.

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)

При одновременном применении с ко-тримоксазолом (сульфаметоксазол + триметоприм) может повышаться риск развития гиперкалиемии (см. раздел 4.4.).

Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид), соли калия

Гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (аддитивные эффекты, связанные с гиперкалиемией).

Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4.). Если совместное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови.

Особенности применения спиронолактона при сердечной недостаточности описаны далее по тексту.

Препараты лития

При совместном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Совместное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости применения такой комбинации следует проводить регулярный контроль концентрации лития в плазме крови (см. раздел 4.4.).

Совместное применение, которое требует особой осторожности

Гипогликемические средства (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь)

По результатам эпидемиологических исследований применение ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема

внутри вплоть до развития гипогликемии. Как правило, это наблюдается в первые недели проведения одновременной терапии и у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать уровень АД и, в случае необходимости, дозировку гипотензивных препаратов.

Калийнесберегающие диуретики

У пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии ингибитором АПФ может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При артериальной гипертензии у пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При применении диуретиков в случае хронической сердечной недостаточности ингибитор АПФ должен быть назначен в очень низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика.

Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ: при терапии сердечной недостаточности II–IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка <40 % и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов.

Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов, необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушений функции почек.

Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.

НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сут)

Совместное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП), может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Совместное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной до начала лечения функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, и рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

Рацекадотрил

Известно, что ингибиторы АПФ (например, периндоприл) могут вызывать развитие ангионевротического отека. Риск его развития может быть повышен при совместном применении с рацекадотрилом (ингибитор энкефалиназы, лекарственный препарат, применяемый для лечения острой диареи).

Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

При совместном применении с mTOR ингибиторами повышается риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.3.).

Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)

Пациенты, получавшие ингибиторы АПФ и получающие алтеплазу для тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека.

Совместное применение, которое требует определенной осторожности

Гипотензивные препараты и вазодилататоры

Антигипертензивный эффект периндоприла может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными, сосудорасширяющими средствами, включая нитраты короткого и пролонгированного действия.

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

Совместное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития ангионевротического отека вследствие снижения активности дипептидилпептидазы-4 (DPP-IV) под действием глиптина.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики) и средства для общей анестезии

Совместное применение с ингибиторами АПФ может приводить к усилению антигипертензивного действия (см. раздел 4.3.).

Симпатомиметики

Могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота

При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), в редких случаях сообщалось о развитии нитритоидных реакций – симптомокомплексе, включающем в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Периндоприл противопоказан к применению во время беременности (см. раздел 4.3.).

В настоящий момент нет неопровержимых эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности. Однако нельзя исключить небольшое увеличение риска возникновения нарушений развития плода. При планировании беременности, если терапия ингибитором АПФ считается необходимой, следует перейти на применение других антигипертензивных препаратов с установленным профилем безопасности для применения в период беременности. При диагностированной беременности следует немедленно прекратить прием препарата и, при необходимости, назначить альтернативную терапию.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое обследование для оценки состояния костей черепа и функции почек.

Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под наблюдением из-за риска развития артериальной гипотензии (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Лактация

Вследствие отсутствия информации относительно применения периндоприла в период грудного вскармливания, его прием не рекомендуется. Предпочтительно применять другие

препараты с более изученным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей.

Фертильность

Не установлено влияния на репродуктивную функцию или фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Периндоприл следует с осторожностью применять пациентам, управляющим транспортными средствами и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой реакции, в связи с опасностью развития артериальной гипотензии и головокружения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности периндоприла соответствует профилю безопасности ингибиторов АПФ. Наиболее частые нежелательные реакции при приеме периндоприла, отмеченные при проведении клинических исследований: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, дисгевзия (расстройство вкуса), диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, спазмы мышц, астения.

Резюме нежелательных реакций

Указанные ниже нежелательные реакции представлены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто* – эозинофилия; очень редко – агранулоцитоз или панцитопения, снижение гемоглобина и гематокрита, лейкопения/нейтропения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тромбоцитопения.

Нарушения метаболизма и питания: нечасто* – гипогликемия, гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата, гипонатриемия.

Психические нарушения: нечасто – лабильность настроения, нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль, парестезия, вертиго; нечасто* – сонливость, обморок; очень редко – спутанность сознания.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушения зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: часто – звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца: нечасто* – ощущение сердцебиения, тахикардия; очень редко – стенокардия, аритмия, инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска.

Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипотензия (избыточное снижение АД) и связанные с этим симптомы; нечасто* – васкулит; очень редко – инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска; частота неизвестна – синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель, одышка; нечасто – бронхоспазм; очень редко – эозинофильная пневмония, ринит.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – боль в животе, запор, диарея, дисгевзия (расстройство вкуса), диспепсия, тошнота, рвота; нечасто – сухость во рту; очень редко – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит (холестатический или цитолитический).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожный зуд, кожная сыпь; нечасто – крапивница, ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, реакции фоточувствительности*, пемфигоид*, повышенное потоотделение; редко* – обострение псориаза; очень редко – мультиформная эритема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – мышечные спазмы; нечасто* – артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – почечная недостаточность; очень редко – острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – эректильная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – астения; нечасто* – боль в грудной клетке, недомогание, периферические отеки, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто* – повышение концентрации мочевины и креатинина в крови; редко – повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности «печеночных» ферментов.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур: нечасто* – падение.

* Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований периндоприла.

Описание отдельных нежелательных реакций

Сообщалось о развитии синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) при совместном применении с другими ингибиторами АПФ. СНСАДГ по частоте

возникновения относится к очень редким, но возможным осложнениям, обусловленным терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

В исследовании EUROPA проводилась регистрация только серьезных нежелательных реакций. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 16 (0,3 %) пациентов в группе периндоприла и у 12 (0,2 %) пациентов в группе плацебо. В группе периндоприла у 6 пациентов было отмечено выраженное снижение АД, у 3 пациентов – ангионевротический отек, у 1 пациента – внезапная остановка сердца. Частота отмены препарата из-за кашля, выраженного снижения АД или других случаев непереносимости была выше в группе периндоприла по сравнению с группой плацебо.

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. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Данные о передозировке препарата у человека ограничены.

Симптомы

Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать: выраженное снижение АД, циркуляторный шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, ощущение сердцебиения, брадикардию, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение

Рекомендуемым методом лечения при передозировке является внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида. При выраженном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. При необходимости можно ввести внутривенно ангиотензин II и/или раствор катехоламинов. С помощью диализа можно удалить

периндоприл из системного кровотока. При развитии устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться установка электрокардиостимулятора.

Необходимо постоянно контролировать показатели основных жизненных функций организма, концентрацию креатинина и электролитов в сыворотке крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: C09AA04

Механизм действия

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II. АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что вызывает увеличение активности ренина плазмы крови (по механизму «отрицательной обратной связи») и уменьшение секреции альдостерона.

Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом также активируется система простагландинов. Возможно, что этот эффект является частью механизма антигипертензивного действия ингибиторов АПФ, а также механизма развития некоторых нежелательных реакций препаратов данного класса (например, кашля).

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту периндоприлату. Другие метаболиты не оказывают ингибирующего действия в отношении АПФ *in vitro*.

Фармакодинамические эффекты

На фоне применения препарата отмечается снижение как систолического, так и диастолического АД в положении «лежа» и «стоя». Периндоприл уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что приводит к снижению АД, при этом периферический кровоток ускоряется без изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Как правило, периндоприл приводит к увеличению почечного кровотока, СКФ при этом не изменяется.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов. Через 24 часа после приема внутрь наблюдается выраженное (порядка 87–100 %) остаточное ингибирование АПФ.

Снижение АД достигается достаточно быстро. У пациентов с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца и сохраняется без развития тахифилаксии.

Прекращение лечения не сопровождается развитием эффекта «рикошета».

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Совместное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного эффекта. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов с ХСН, получавших периндоприл, было выявлено снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца, снижение ОПСС, повышение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса.

Исследование периндоприла по сравнению с плацебо показало, что изменения АД после первого приема периндоприла 2 мг у пациентов с ХСН (II–III функциональный класс по классификации NYHA), статистически достоверно не отличались от изменений АД, наблюдавшихся после приема плацебо.

Результаты исследования, где оценивалось влияние активной терапии периндоприлом (монотерапия или в комбинации с индапамидом) в течение 4 лет на риск развития повторного инсульта у пациентов, имеющих цереброваскулярные заболевания в анамнезе. После 3,9 лет терапии величина АД (систолическое / диастолическое) снизилась в среднем на 9,0/4,0 мм рт.ст. Также было показано значительное снижение риска возникновения повторного инсульта (как ишемического, так и геморрагического) порядка 28 % по сравнению с плацебо (10,1 % и 13,8 %). Дополнительно было показано значительное снижение риска фатальных или приводящих к инвалидизации инсультов, основных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, в том числе с летальным исходом, деменции, связанной с инсультом, серьезных ухудшений когнитивных функций. Это было отмечено как у пациентов с артериальной гипертензией, так и при нормальном АД, независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия сахарного диабета и типа инсульта.

Эффективность применения периндоприла у пациентов со стабильной ИБС без клинических симптомов ХСН изучалась в ходе 4-летнего исследования. 90 % участников исследования

ранее перенесли острый инфаркт миокарда и/или процедуру реваскуляризации. Большинство пациентов получили помимо исследуемого препарата стандартную терапию, включая антиагреганты, гиполипидемические средства и бета-адреноблокаторы. В качестве основного критерия эффективности была выбрана комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда и/или остановку сердца с успешной реанимацией. Терапия периндоприлом эрбумином в дозе 8 мг/сут приводила к существенному снижению абсолютного риска наступления комбинированной конечной точки на 1,9 % (снижение относительного риска – 20 %). У пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда или процедуру реваскуляризации, снижение абсолютного риска составило 2,2 % (снижение относительного риска – 22,4 %) по сравнению с группой плацебо.

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ и АРА II. Проводилось клиническое исследование с участием пациентов, имеющих в анамнезе кардиоваскулярное или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Данные исследований не выявили значимого положительного влияния комбинированной терапии на возникновение почечных и/или кардиоваскулярных событий и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с монотерапией. Принимая во внимание схожие внутригрупповые фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ и АРА II, данные результаты можно ожидать для взаимодействия любых других препаратов, представителей классов ингибиторов АПФ и АРА II. Поэтому совместное применение ингибиторов АПФ и АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией.

Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или кардиоваскулярным заболеванием, либо имеющих сочетание этих заболеваний. Исследование было прекращено досрочно в связи с возросшим риском возникновения неблагоприятных исходов. Кардиоваскулярная смерть и инсульт отмечались чаще в группе пациентов, получающих алискирен, по сравнению с группой плацебо; также нежелательные реакции и серьезные нежелательные реакции особого интереса (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Дети

Эффективность и безопасность применения периндоприла у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.

Имеются данные клинических исследований с участием 62 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 2 до 15 лет со скоростью клубочковой фильтрации >30 мл/мин/ $1,73$ м² площади поверхности тела, которые получали периндоприл в дозе $0,07$ мг/кг в среднем. Доза подбиралась индивидуально, в зависимости от общего состояния пациента и показателей его артериального давления в ответ на терапию, при этом максимальная доза составляла $0,135$ мг/кг/сут. 59 пациентов участвовали в исследовании на протяжении 3-х месяцев и 36 пациентов завершили продленный период исследования, который составлял не менее 24 месяцев (средняя продолжительность участия в исследовании составила 44 месяца). Показатели систолического и диастолического артериального давления оставались стабильными на протяжении всего периода исследования (от момента включения в исследование до заключительной оценки) у пациентов, ранее получавших другие гипотензивные средства, и снизились у пациентов, ранее не получавших гипотензивную терапию. Более 75 % детей при последнем определении имели систолическое и диастолическое АД меньше 95-го перцентиля.

Данные по безопасности, полученные в этом исследовании, согласуются с уже имеющейся информацией относительно безопасности применения периндоприла.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови достигается через 1 час.

Биодоступность составляет 65–70 %.

Приблизительно 20 % общего количества абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат – активный метаболит. Кроме периндоприлата, образуются еще 5 метаболитов, которые не проявляют фармакологической активности.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) периндоприла из плазмы крови составляет 1 час. $C_{\max}$ периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 часа после приема внутрь.

Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать внутрь 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Распределение

Объем распределения свободного периндоприлата составляет приблизительно $0,2$ л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови незначительная и носит дозозависимый характер.

Биотрансформация

После всасывания периндоприл подвергается метаболизму первого прохождения с образованием глюкуронида периндоприла, который подвергается последующему гидролизу до глюкуронида периндоприлата. Основным местом гидролиза, вероятно, является печень, хотя некоторый гидролиз может происходить во время прохождения через стенку кишечника и в крови, как и в случае с другими ингибиторами АПФ, требующими гидролиза для активации. Периндоприл и периндоприлат также подвергаются циклизации с образованием ряда неактивных метаболитов, лактама периндоприла и лактамов периндоприлата.

Элиминация

Периндоприлат выводится почками, $T_{1/2}$ свободной фракции составляет 3–5 часов. «Эффективный» $T_{1/2}$ составляет 25 часов, равновесное состояние достигается в течение 4 суток.

При длительном приеме периндоприл не кумулирует.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Выведение периндоприлата замедлено у пациентов с почечной недостаточностью. При почечной недостаточности коррекцию дозы препарата желательно проводить с учетом степени нарушения функции почек, КК.

Печеночная недостаточность

У пациентов с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, и коррекции дозы препарата не требуется (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Лица пожилого возраста

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте.

Дети

Фармакокинетика периндоприла у детей до 18 лет не изучена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Магния оксид

Кроскармеллоза натрия

Маннитол

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ОПА/Алю/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АЛСИ Фарма»

125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д. 4/7, стр. 2, помещ. 1/1.

Телефон: +7 (495) 787-70-55

Адрес эл. почты: info@alsi.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «АЛСИ Фарма»

125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д. 4/7, стр. 2, помещ. 1/1.

Телефон: +7 (495) 787-70-55

Адрес эл. почты: info@alsi.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата «Периндоприл-АЛСИ» доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» (<https://eec.eaeunion.org>).