

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Периндоприла аргинин - ТАД, 5 мг, таблетки
Периндоприла аргинин - ТАД, 10 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: периндоприл.

Периндоприла аргинин - ТАД, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5 мг периндоприла аргинина.

Периндоприла аргинин - ТАД, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг периндоприла аргинина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Периндоприла аргинин - ТАД, 5 мг, таблетки

Капсуловидные таблетки белого или почти белого цвета с риской на обеих сторонах таблетки, с маркировкой «V1» на одной стороне таблетки – «V» на одной стороне от риски и «1» на другой стороне от риски.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Периндоприла аргинин - ТАД, 10 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с маркировкой «V2» на одной стороне таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Периндоприла аргинин - ТАД 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 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 2,5 мг таблетку препарата Периндоприла аргинин - ТАД в дозировке 5 мг можно разделить на две равные дозы.

Артериальная гипертензия

Препарат Периндоприла аргинин - ТАД можно применять как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии (см. разделы 4.3., 4.4., 4.5. и 5.1.).

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг один раз в сутки.

У пациентов с выраженной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (особенно при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и (или) снижении содержания электролитов в плазме 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 2,5 мг один раз в сутки (половина таблетки 5 мг).

В случае необходимости через месяц после начала терапии можно увеличить дозу препарата до 10 мг один раз в сутки.

В начале терапии препаратом Периндоприла аргинин - ТАД может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. У пациентов, одновременно получающих диуретики, риск развития артериальной гипотензии выше в связи с возможной гиповолемией и снижением содержания электролитов в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Периндоприла аргинин - ТАД у данной группы пациентов.

Рекомендуется по возможности прекратить прием диуретиков за 2–3 дня до предполагаемого начала терапии препаратом Периндоприла аргинин - ТАД (см. раздел 4.4.).

При невозможности отменить диуретики начальная доза препарата Периндоприла аргинин - ТАД должна составлять 2,5 мг (половина таблетки 5 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 2,5 мг (половина таблетки 5 мг) в сутки. При необходимости через месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 5 мг в сутки, а затем до 10 мг в сутки с учетом состояния функции почек (см. таблицу 1).

Максимальная суточная доза составляет 10 мг.

Сердечная недостаточность

Лечение пациентов с ХСН препаратом Периндоприла аргинин - ТАД в комбинации с калийсберегающими диуретиками и (или) дигоксином, и (или) бета-адреноблокаторами рекомендуется начинать под тщательным медицинским наблюдением, назначая препарат в начальной дозе 2,5 мг один раз в сутки (половина таблетки 5 мг), утром. Через 2 недели лечения доза препарата может быть повышена до 5 мг один раз в сутки при условии хорошей переносимости дозы 2,5 мг и удовлетворительного ответа на проводимую терапию.

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, а также у пациентов из группы высокого риска (пациенты с нарушением функции почек и тенденцией к нарушению водно-электролитного баланса, пациенты, одновременно получающие диуретики и (или)

сосудорасширяющие препараты) лечение должно быть начато под тщательным медицинским наблюдением (см. раздел 4.4.).

У пациентов с высоким риском развития симптоматической артериальной гипотензии (например, пациенты со сниженным содержанием электролитов в крови при наличии или без гипонатриемии, пациенты с гиповолемией или пациенты с интенсивной терапией диуретиками) перед началом приема препарата Периндоприла аргинин - ТАД, 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 препаратом Периндоприла аргинин - ТАД следует начинать с дозы 2,5 мг (половина таблетки 5 мг) в течение первых двух недель. Затем следует увеличить дозу до 5 мг один раз в сутки 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 препаратом Периндоприла аргинин - ТАД следует начинать с дозы 5 мг один раз в сутки.

Через 2 недели при хорошей переносимости препарата и с учетом состояния функции почек доза может быть увеличена до 10 мг один раз в сутки.

Пациентам пожилого возраста следует начинать терапию с дозы 2,5 мг (половина таблетки 5 мг) один раз в сутки в течение одной недели. Затем следует увеличить дозу до 5 мг один раз в сутки в течение следующей недели. Затем, с учетом состояния функции почек, дозу можно увеличить до 10 мг один раз в сутки (см. таблицу 1). Увеличивать дозу препарата можно только при его хорошей переносимости в ранее рекомендованной дозе.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Таблица 1. Дозировка препарата Периндоприла аргинин - ТАД при почечной недостаточности

КК (мл/мин)	Рекомендуемая доза
Более или равен 60	5 мг в сутки
Более или равен 30, но менее 60	2,5 мг в сутки
Более или равен 15, но менее 30	2,5 мг через день
Пациенты на гемодиализе* менее 15	2,5 мг в день диализа

* Диализный клиренс периндоприлата – 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.).

Дети

Препарат Периндоприла аргинин - ТАД не рекомендуется детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы. Имеющиеся данные, описанные в разделе 5.1., не позволяют дать рекомендации по режиму дозирования препарата у пациентов данной возрастной группы.

Способ применения

Внутри, один раз в сутки, предпочтительно 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.
- Ангioneвротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ (см. раздел 4.4.).
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.
- Беременность и лактация (см. раздел 4.6.).
- Одновременное применение с алискиреном и 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.).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4.).
- Одновременное применение с комбинированными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил. Между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения препаратом Периндоприла аргинин - ТАД необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (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.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует назначать с осторожностью в следующих случаях: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки, почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), 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, одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия,

калийсодержащих заменителей пищевой соли, препаратов 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 почки, аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), применение у пациентов негроидной расы.

Стабильная ИБС

При развитии любого эпизода нестабильной стенокардии в течение первого месяца терапии препаратом Периндоприла аргинин - ТАД следует оценить соотношение «польза – риск» для решения вопроса о продолжении терапии.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия отмечается в редких случаях 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., 4.8.). Симптоматическая артериальная гипотензия может наблюдаться у пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, вне зависимости от наличия почечной недостаточности. Вероятность ее развития наиболее высока у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточностью, как реакция на прием высоких доз «петлевых» диуретиков, 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 препарата Периндоприла аргинин - ТАД (см. разделы 4.2., 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 ОЦК при помощи внутривенного (в/в) 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 препарат Периндоприла аргинин - ТАД 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/ГОКМП

Препарат Периндоприла аргинин - ТАД, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (аортальный стеноз, ГОКМП), а также пациентам с митральным стенозом.

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью ($КК < 60$ мл/мин) начальную дозу препарата Периндоприла аргинин - ТАД выбирают в зависимости от значения КК (см. раздел 4.2.) и затем в зависимости от терапевтического эффекта. Для таких пациентов необходим

регулярный контроль концентрации креатинина и содержания 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 (ОПН), 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 препарата Периндоприла аргинин - ТАД 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 почки

Данные о применении препарата Периндоприла аргинин - ТАД 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.

Гиперчувствительность, 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.).

Одновременное применение с комбинированными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил

Комбинация периндоприла с препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил противопоказана, так как повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.3.).

Применение комбинированного 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 препарата, содержащего валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3., 4.5.).

Одновременное применение ингибиторов АПФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы (например, рацекадотрил), ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может повысить риск ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся респираторными нарушениями или без них) (см. раздел 4.5.). Поэтому необходимо провести тщательную оценку соотношения «польза-риск» у пациентов, принимающих ингибитор АПФ, перед назначением рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин).

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

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

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактоидных 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 до начала процедуры десенсибилизации, но при случайном или неаккуратном возобновлении лечения реакции могли развиваться вновь.

Нарушение функции печени

В редких случаях на фоне применения 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 в плазме крови 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 следует применять препарат Периндоприла аргинин - ТАД 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 пациентов.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев – устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении препарата Периндоприла аргинин - ТАД таким пациентам рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать 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 высокий. Как и другие ингибиторы АПФ, препарат Периндоприла аргинин - ТАД 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. Прием препарата Периндоприла аргинин - ТАД нужно 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. Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, так как они ингибируют секрецию альдостерона. Этот эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз), одновременный 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, триметоприм,

ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) и особенно антагонистов альдостерона или АРА II.

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. Калийсберегающие диуретики и АРА II следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ; при этом необходим мониторинг содержания калия в сыворотке крови и функции почек. Если необходимо одновременное применение препарата Периндоприла аргинин - ТАД 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

Одновременное применение препарата Периндоприла аргинин - ТАД и препаратов лития не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

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, АРА II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая ОПН). Таким образом, двойная блокада РААС путем совместного применения ингибиторов АПФ, АРА 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 плазме крови и АД.

Применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II противопоказано 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. Поэтому применение препарата Периндоприла аргинин - ТАД у этой группы пациентов не рекомендуется.

Дети

Препарат Периндоприла аргинин - ТАД не рекомендуется детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Лекарственные препараты, повышающие риск ангионевротического отека

Одновременное применение периндоприла с комбинированными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил, противопоказано, поскольку это повышает риск ангионевротического отека (см. разделы 4.3. и 4.4.). Применение комбинированного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинированного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3. и 4.4.).

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

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

Препараты других фармакологических классов могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен и алискиренсодержащие препараты, соли калия, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, тримтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, АРА II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, препараты, содержащие триметоприм, в том числе ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид.

Сочетание этих препаратов повышает риск гиперкалиемии. В связи с этим одновременное применение препарата Периндоприла аргинин - ТАД с указанными выше препаратами не рекомендуется. Если одновременное применение показано, их следует применять с осторожностью и при частом мониторинге содержания калия в сыворотке крови.

Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3.)

Алискирен и препараты, содержащие алискирен

Одновременное применение с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и (или) умеренным или тяжелым нарушением функции почек (см. раздел 4.3.) и не рекомендуется у других пациентов. Возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек, повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Одновременная терапия ингибиторами АПФ и АРА II

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

Экстракорпоральная терапия

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 ЛПНП с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3.). Если пациенту необходима экстракорпоральная терапия, следует рассмотреть возможность использования другого типа

диализной мембраны или применения другого класса антигипертензивных препаратов.

Одновременное применение не рекомендуется

Алискирен и 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.

Одновременная терапия ингибиторами АПФ и АРА II

По имеющимся литературным данным, 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 ОПН), по сравнению с применением только одного препарата, действующего на РААС. Применение двойной блокады РААС (например, в случае одновременного применения ингибиторов АПФ и АРА II) должно быть ограничено отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия в плазме крови и АД (см. раздел 4.4.).

Эстрамустин

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

Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид) и соли калия

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

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

Особенности применения спиронолактона при ХСН описаны далее по тексту.

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное 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.).

Одновременное применение требует особой осторожности

Гипогликемические средства (инсулин, пероральные гипогликемические препараты)

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) может усиливать гипогликемический эффект вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект вероятнее всего можно наблюдать в течение первых недель одновременной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен

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

Калийнесберегающие диуретики

У пациентов, получающих диуретики, особенно у пациентов с гиповолемией и (или) сниженной концентрацией солей, в начале терапии периндоприлом 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, лечение диуретиком должно быть либо отменено до начала применения ингибитора АПФ (при этом калийсберегающий 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 ХСН ингибитор АПФ должен быть назначен в очень низкой дозе, возможно, после уменьшения дозы применяемого одновременно калийсберегающего диуретика.

Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина в плазме крови) 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 ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка < 40 % и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками существует риск развития гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов.

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

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

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

Одновременное 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. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие ОПН, 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.

Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)

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

Одновременное 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.

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

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может приводить к усилению антигипертензивного действия (см. раздел 4.4.).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота

Сообщалось о редких случаях нитритоидных реакций (с такими симптомами, как гиперемия кожи лица, тошнота, рвота, артериальная гипотензия) у пациентов на фоне одновременного применения ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, и инъекционного препарата золота (ауротиомалат натрия).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Периндоприла аргинин - ТАД противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3.).

В настоящий момент нет неопровержимых эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в I 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 во время 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 ossификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во II или III триместре 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 о применении периндоприла в период грудного вскармливания, его прием не рекомендуется. Предпочтительно применять другие препараты с установленным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей.

Фертильность

Не установлено влияние на репродуктивную функцию или фертильность.

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

Препарат Периндоприла аргинин - ТАД следует с осторожностью применять пациентам, управляющим транспортными средствами, механизмами и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой реакции, в связи с риском развития артериальной гипотензии и головокружения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности периндоприла соответствует профилю безопасности ингибиторов АПФ.

Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме периндоприла, о которых сообщалось в клинических исследованиях, являются: 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 и астения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, наблюдавшихся в ходе клинических исследований и (или) пострегистрационного наблюдения, приведена в виде следующей градации:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

СОК	Нежелательные реакции	Частота встречаемости
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*
	Агранулоцитоз или панцитопения	Очень редко
	Снижение гемоглобина и гематокрита	Очень редко
	Лейкопения/нейтропения	Очень редко
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	Очень редко
	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4.)	Очень редко
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4. и 4.5.)	Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата (см. раздел 4.4.)	Нечасто*
	Гипонатриемия	Нечасто*
Психические нарушения	Депрессия	Нечасто*
	Лабильность настроения	Нечасто
	Нарушение сна	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто
	Головная боль	Часто

	Парестезия	Часто
	Вертиго	Часто
	Сонливость	Нечасто*
	Обморок	Нечасто*
	Спутанность сознания	Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Часто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Звон в ушах	Часто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто*
	Тахикардия	Нечасто*
	Стенокардия (см. раздел 4.4.)	Очень редко
	Аритмия	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	Очень редко
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия (избыточное снижение АД) и связанные с этим симптомы	Часто
	Васкулит	Нечасто*
	Приливы	Редко*
	Инсульт, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	Очень редко
	Синдром Рейно	Частота неизвестна
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	Боль в животе	Часто
	Запор	Часто
	Диарея	Часто
	Дисгевзия (расстройство вкуса)	Часто
	Диспепсия	Часто
	Тошнота	Часто
	Рвота	Часто
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Панкреатит	Очень редко
	Гепатит (холестатический или цитолитический) (см. раздел 4.4.)	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд	Часто
	Кожная сыпь	Часто
	Крапивница (см. раздел 4.4.)	Нечасто

	Ангионевротический отек лица, губ, верхних и нижних конечностей, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и (или) гортани (см. раздел 4.4.)	Нечасто
	Повышенное потоотделение	Нечасто
	Реакция фоточувствительности	Нечасто*
	Пемфигоид	Нечасто*
	Обострение псориаза	Редко*
	Многоформная эритема	Очень редко
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Спазмы мышц	Часто
	Артралгия	Нечасто*
	Миалгия	Нечасто*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нечасто
	Анурия/олигурия	Редко*
	ОПН	Редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Часто
	Боль в грудной клетке	Нечасто*
	Общее недомогание	Нечасто*
	Периферические отеки	Нечасто*
	Лихорадка	Нечасто*
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в плазме крови	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	Нечасто*
	Повышение концентрации билирубина в крови	Редко
	Повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови	Редко
Травмы, интоксикации и осложнения после вмешательств	Падение	Нечасто*

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

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях

В клиническом исследовании проводилась регистрация только серьезных нежелательных реакций. Серьезные нежелательные реакции были отмечены у пациентов в группе периндоприла и у пациентов в группе плацебо. В группе периндоприла у пациентов было отмечено выраженное снижение АД, ангионевротический отек, внезапная остановка сердца. Частота отмены периндоприла 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Данные о передозировке препарата ограничены.

Симптомы

Выраженное снижение АД, циркуляторный шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство, кашель.

Лечение

Рекомендуемым методом лечения при передозировке является в/в введение 0,9 % раствора натрия хлорида. При выраженном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа на спине» с приподнятыми ногами. При необходимости можно в/в ввести ангиотензин II и (или) раствор катехоламинов. С помощью диализа можно удалить периндоприл из системного кровотока (см. раздел 4.4.). 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 АПФ.

Код АТХ: C09AA04.

Механизм действия

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II. АПФ (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 побочных эффектов препаратов данного класса (например, кашля). Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту периндоприлату.

Другие метаболиты не оказывают ингибирующего действия в отношении АПФ в условиях *in vitro*.

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. На фоне применения периндоприла отмечается снижение как систолического, так и диастолического АД в положении пациента «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 синдрома «отмены».

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

Одновременное применение 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.

Сердечная недостаточность

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

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 в дозе 2,5 мг у пациентов с ХСН (II–III функциональный класс по классификации NYHA) статистически достоверно не отличались от изменений АД, наблюдавшихся после приема плацебо.

Цереброваскулярные заболевания

Результаты исследования ПРОГРЕСС, 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 вводного периода применения периндоприла третбутиламина по 2 мг (эквивалентно периндоприла аргинину 2,5 мг) один раз в день в течение двух недель и затем по 4 мг (эквивалентно периндоприла аргинину 5 мг) один раз в день в течение последующих двух недель, 6 105 пациентов были рандомизированы на две группы: плацебо (n = 3 054) и периндоприл третбутиламин по 4 мг (соответствует 5 мг периндоприла аргинина)

(монотерапия) или в комбинации с индапамидом ($n = 3\,051$). Индапамид дополнительно назначался пациентам, не имеющим прямых показаний или противопоказаний для применения диуретиков. Данная терапия назначалась дополнительно к стандартной терапии инсульта и (или) артериальной гипертензии или других патологических состояний. Все рандомизированные пациенты имели в анамнезе цереброваскулярные заболевания (инсульт или транзиторную ишемическую атаку) в течение последних 5 лет. Величина АД не являлась критерием включения: 2 916 пациентов имели артериальную гипертензию и 3 189 – нормальное АД. 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 т. ч. 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.

Стабильная ИБС

Эффективность применения периндоприла у пациентов (12 218 пациентов старше 18 лет) 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 периндоприла эрбумином в дозе 8 мг в сутки (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) 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.

Двойная блокада РААС

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, ОПН 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 противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II 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 сердечно-сосудистым 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 явления и серьезные нежелательные явления 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 СКФ > 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела, которые получали периндоприл в средней дозе 0,07 мг/кг. Доза подбиралась индивидуально, в зависимости от общего состояния пациента и показателей его АД 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 АД оставались стабильными на протяжении всего периода исследования (от момента включения в исследования 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. Период полувыведения ($T_{1/2}$) периндоприла из плазмы крови составляет 1 час.

Распределение

Объем распределения свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, составляет 20 % и носит дозозависимый характер.

Биотрансформация

Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27 % от общего количества абсорбированного периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата, образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. $C_{\max}$ 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 один раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Было показано, что зависимость между дозой периндоприла и его концентрацией в плазме крови линейная.

Элиминация

Периндоприлат выводится из организма почками, и конечный $T_{1/2}$ свободной фракции составляет приблизительно 17 часов, в результате равновесное состояние достигается в течение 4-х суток.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Выведение периндоприлата замедлено у лиц пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью.

Почечная недостаточность

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

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., 4.4.).

5.3. Данные доклинической безопасности

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

Мутагенности в исследованиях *in vitro* или *in vivo* отмечено не было.

Исследования репродуктивной токсичности (на крысах, мышах, кроликах и обезьянах) не выявили признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако было показано, что ингибиторы АПФ, как класс, вызывают неблагоприятное воздействие на позднее развитие плода, приводя к гибели плода и врожденным дефектам у грызунов и кроликов: наблюдались поражения почек и рост перинатальной и постнатальной смертности. Фертильность не нарушалась ни у самцов, ни у самок крыс.

В долгосрочных исследованиях на крысах и мышах канцерогенность не наблюдалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция хлорид гексагидрат
Целлюлоза микрокристаллическая
Кремния диоксид коллоидный безводный
Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

3, 6 или 9 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия
ТАД Фарма ГмбХ
Хайнц-Ломанн-Штрассе 5, 27472 Куксхафен
Телефон: +49 (4721) 606-0
Факс: +49 (4721) 606-333
Адрес электронной почты: info@tad.de

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «КРКА-РУС»
143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Телефон: +7 (495) 994 70 70
Факс: +7 (495) 994 70 78
Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005026)-(ПГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Периндоприла аргинин - ТАД доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).