

СВОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРЕПАРАТА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Престариум (МНН: Perindopril) 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Престариум 2,5 мг:

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1,6975 мг периндоприла, что соответствует 2,5 мг периндоприла аргинина.

Вспомогательные вещества с известным эффектом: 36,29 мг моногидрата лактозы.

Престариум 5 мг:

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

Вспомогательные вещества с известным эффектом: 72,58 мг моногидрата лактозы.

Престариум 10 мг:

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


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

Полный перечень вспомогательных веществ приводится в разделе 6.1.



3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетка с пленочным покрытием.

Престариум. 2,5 мг: белая круглая двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой.

Престариум, 5 мг: светло-зеленая таблетка продолговатой формы, покрытая пленочной оболочкой, с оттиском  с одной стороны и насечкой для разлома с обеих сторон.

Таблетка может быть разделена на две равные части.

Престариум, 10 мг: круглая, двояковыпуклая таблетка зеленого цвета, покрытая пленочной оболочкой, с оттиском  с одной стороны и  с другой стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

4.1 Терапевтические показания

Гипертензия

Лечение гипертензии.

Сердечная недостаточность

Лечение сердечной недостаточности с клиническими проявлениями.

Стабильная коронарная болезнь сердца

Снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов инфарктом миокарда и/или реваскуляризацией в анамнезе.

4.2 Режим дозирования и способ приема

Режим дозирования

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

Гипертензия

Престариум может использоваться либо в виде монотерапии, либо в комбинации с антигипертензивными препаратами других фармацевтических классов.

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг при приеме один раз в сутки утром.

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

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

В начале терапии Престариумом возможно развитие гипотензии с клиническими проявлениями, вероятность этого выше, если пациент одновременно проходит лечение диуретиками. При назначении препарата следует соблюдать осторожность, так как у этих пациентов может иметься дефицит соли и/или недостаточный объем циркулирующей крови.

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

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

Лечение пожилых пациентов следует начинать с дозировки 2,5 мг, которая может быть увеличена до 5 мг через один месяц после начала лечения, затем, при необходимости, до 10 мг в зависимости от функции почек (см. таблицу ниже).

Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями

Применение Престариума в комбинации с не сберегающими калий диуретиками и/или дигоксином и/или бета-блокаторами необходимо начинать под пристальным медицинским наблюдением с рекомендуемой начальной дозы 2,5 мг утром. Через 2 недели после начала лечения доза может быть увеличена до 5 мг один раз в день.

Основанием для такой коррекции дозы должна быть клиническая реакция каждого конкретного пациента.

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и у других пациентов с высокой степенью риска (пациенты с нарушением функции почек и с тенденцией к электролитным нарушениям, пациенты, получающие одновременное лечение диуретиками и/или сосудорасширяющими препаратами) начало лечения должно проходить под тщательным медицинским наблюдением (см. раздел 4.4).

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

Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений

У пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца терапию Престариумом следует начинать с однократной суточной дозы 5 мг в течение первых 2 недель, затем увеличивать суточную дозу до 10 мг один раз в день в зависимости от функции почек.

Пациентам пожилого возраста терапию следует начинать с дозы 2,5 мг один раз в день в течение одной недели, затем в течение недели - по 5 мг один раз в день, затем увеличивать суточную дозу вплоть до 10 мг при приеме один раз в день в зависимости от функции почек (см. таблицу 1 «Корректировка дозы при нарушении функции почек»).

Особые популяции

Пациенты с нарушением функции почек:

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

Таблица 1: корректировка дозы при нарушении функции почек

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

* Клиренс периндоприлата при диализе составляет 70 мл/мин.

Пациенты, проходящие гемодиализ, должны принимать препарат после диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью необходимости в подборе дозы нет (см. разделы 4.4 и 5.2).

Педиатрическая популяция

Эффективность и безопасность препарата у детей и подростков (менее 18 лет) не установлена, поэтому назначение препарата детям и подросткам не рекомендуется.

Способ приема

Пероральный прием.

Престариум рекомендуется принимать один раз в сутки утром перед едой.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу, одному из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, или любому другому ингибитору АПФ;
- в анамнезе ангионевротический отек, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- второй и третий триместр беременности (см. разделы 4.4 и 4.6);
- комбинированный прием с Алискиреном пациентами, страдающими сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.4 и 4.5).

4.4 Особые указания и предосторожности при приеме

Стабильная коронарная болезнь сердца

При развитии эпизодов нестабильной стенокардии (тяжелых или нет), возникающих в первый месяц приема периндоприла, рекомендуется провести тщательную оценку соотношения риск/польза перед продолжением лечения.

Гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать снижение артериального давления. Гипотензия с клиническими проявлениями редко развивается у пациентов с артериальной гипертензией без сопутствующих заболеваний, чаще она возникает у пациентов со сниженным ОЦК (принимающих диуретики, находящихся на диете с ограниченным потреблением соли, пациентов на диализе, пациентов, страдающих диареей или рвотой) или у пациентов с тяжелой ренин-зависимой гипертензией (см. разделы 4.5 и 4.8). Гипотензия с клиническими проявлениями отмечалась у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью с клиническими проявлениями, с сопутствующей почечной недостаточностью или при её отсутствии. Она чаще может наступить у этой категории пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности как следствие приема

высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемии или функциональной почечной недостаточности. Пациентам с повышенным риском наступления гипотензии с клиническими проявлениями следует проводить тщательный мониторинг в начале терапии и при коррекции дозировки (см. 4.2 и 4.8). Подобного подхода следует также придерживаться при лечении пациентов, страдающих ишемией и/или цереброваскулярными заболеваниями, у которых резкая гипотензия может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

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

У некоторых пациентов с застойной сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным давлением прием Престариума может привести к дополнительному снижению системного артериального давления. Этот эффект не является неожиданностью и обычно не должен приводить к прекращению лечения. При наступлении клинических проявлений гипотензии может понадобиться уменьшить дозу или прекратить прием Престариума.

Стеноз аорты и митрального клапана /гипертрофическая кардиомиопатия

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

Нарушение почечной функции

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

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

У некоторых пациентов с двусторонним почечным артериальным стенозом или стенозом артерии единственной почки, проходящих лечение ингибиторами АПФ, отмечались случаи повышения уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке, это повышение было обратимым при прекращении терапии. С наибольшей вероятностью это происходит у пациентов с почечной недостаточностью. При реноваскулярной гипертензии также существует повышенный риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких пациентов должно начинаться под тщательным медицинским наблюдением, с назначением низких доз и тщательной титрацией дозы. Поскольку диуретики могут быть фактором, способствующим развитию вышеописанных состояний, в первые недели лечения Престариумом прием диуретиков необходимо отменить и постоянно контролировать функцию почек.

У некоторых пациентов с гипертензией без видимого нарушения сосудов почек отмечалось повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке, обычно незначительное и преходящее, особенно в случае сопутствующего приема Престариума и диуретика. Эти изменения наиболее вероятны у пациентов, уже

страдающих нарушением почечной функции. В этом случае может потребоваться уменьшение дозировки и/или прекращение приема диуретика и/или Престариума.

Пациенты, проходящие гемодиализ

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

Пересадка почек

Опыт назначения Престариума пациентам с недавно проведенной пересадкой почек отсутствует.

Повышенная чувствительность/Ангионевротический отек

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

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

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

В редких случаях сообщалось об интестинальном отеке у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ. У этих пациентов наблюдалась боль в животе (с или без тошноты и рвоты); в нескольких случаях не было предшествующего отека лица и уровни С-1 эстераз были в норме. Ангиоотек был диагностирован процедурами, включающими абдоминальное КТ сканирование, или ультразвуковое обследование, или оперативное вмешательство, симптомы устранялись после прекращения приема ингибиторов АПФ. Интестинальный ангиоотек должен быть включен в дифференциальную диагностику у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ и испытывающих боль в животе.

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

У некоторых пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопоточных мембран или пациентов, получающих процедуры афереза ЛПНП с помощью декстрансульфатной абсорбции, при назначении ингибиторов АПФ были отмечены редкие случаи развития угрожающих жизни анафилактоидных реакций. Избегать этих

реакций удавалось путем временной отмены ингибитора АПФ каждый раз до проведения афереза.

Анафилактические реакции во время десенсибилизации

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

Нарушение функции печени

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

Нейтропения /Агранулоцитоз /Тромбоцитопения /Анемия

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, отмечались нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с функцией печени в норме и отсутствием других осложняющих факторов нейтропения наступает редко. При приеме периндоприла следует соблюдать крайнюю осторожность пациентам с коллагенозно-сосудистыми заболеваниями, пациентам, проходящим лечение аллопуринолом или прокаинамидом, и тем, у кого присутствуют все эти осложняющие факторы, в особенности при уже имеющихся нарушениях функции печени. У некоторых из таких пациентов развивались серьезные инфекции. В отдельных случаях пациенты не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический мониторинг подсчета лейкоцитов и проинструктировать пациентов о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (боль в горле, лихорадочное состояние).

Раса

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

Как и другие ингибиторы АПФ, эффективность периндоприла по снижению артериального давления может быть ниже у чернокожих пациентов, чем у пациентов других рас, возможно, причина этого состоит в том, что гипертензия у пациентов черной расы очень часто проходит на фоне низкого уровня содержания ренина.

Кашель

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

Хирургическое вмешательство /Анестезия

При хирургическом вмешательстве или во время анестезии препаратами, вызывающими гипотензию, Престариум может блокировать образование ангиотензина II как следствие

компенсаторного высвобождения ренина. Рекомендуется прекратить лечение за день до операции. При наступлении гипотензии, которая предположительно связана с этим механизмом действия, следует увеличить ОЦК.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, в том числе периндоприлом, отмечались случаи повышенного содержания калия в сыворотке крови. К пациентам группы риска развития гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, нарушенной функцией почек, пациенты в возрасте >70 лет, пациенты с сахарным диабетом, пациенты с интеркуррентными состояниями, в частности с обезвоживанием, пациенты с острой сердечной недостаточностью, метаболическим ацидозом и пациенты, которые одновременно принимают калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), калиевые добавки или калийсодержащие заменители соли, а также пациенты, принимающие другие лекарственные препараты, вызывающие увеличение уровня калия в сыворотке (например, гепарин). Использование калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей соли, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, может привести к значительному повышению калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может стать причиной серьезной, иногда фатальной аритмии. Если сопутствующее назначение вышеуказанных препаратов считается уместным, то их прием должен проводиться на фоне регулярного мониторинга содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Пациенты с диабетом

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

Литий

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

Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки и калийсодержащие заменители соли

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

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

У восприимчивых пациентов, особенно при комбинированном приеме лекарственных препаратов, воздействующих на эту систему, наблюдались случаи гипотензии, синкопы, инсульта, гиперкалиемии и нарушения почечной функции (включая острую почечную недостаточность). В связи с этим, двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем комбинированного приема ингибитора ангиотензин-1-превращающего фермента и блокатора рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендована.

Комбинированный прием с алискиреном пациентами, страдающими сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), противопоказан (см. разделы 4.3 и 4.5).

Беременность

Ингибиторы АПФ не должны приниматься во время беременности. Если продолжение приема ингибиторов АПФ считается неотъемлемым, пациенткам, планирующим беременность, необходимо перейти на альтернативные препараты антигипертензивной терапии, профиль безопасности которых при беременности установлен. Если беременность наступает, то прием ингибиторов АПФ должен быть прекращен немедленно, и должна быть начата альтернативная терапия (см. раздел 4.3 и 4.6).

Вспомогательные вещества

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

4.5 Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные препараты или терапевтические группы лекарственных препаратов могут повысить вероятность развития гиперкалиемии: алискирен, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, триметоприм. Комбинированный прием этих препаратов повышает риск возникновения гиперкалиемии.

Комбинированный прием противопоказан (см. раздел 4.3):

Алискирен:

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

Комбинированный прием не рекомендуется (см. раздел 4.4):

Алискирен:

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

Комбинированная терапия с ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов:

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органа-мишени комбинированная терапия с ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов соотносится с более высокой частотой развития гипотензии, синкопы, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с приемом одного препарата, воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (например, путем комбинирования ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться отдельными случаями и сопровождаться тщательным мониторингом почечной функции, уровня калия и артериального давления.

Эстрамустин:

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

Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), калиевые соли:

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

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

Литий:

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

Комбинированный прием, требующий особой осторожности:

Противодиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты):

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

Баклофен:

Повышение антигипертензивного эффекта. Мониторинг артериального давления и, при необходимости, коррекция антигипертензивной дозы препарата.

Калийнесберегающие диуретики:

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

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

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

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

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон):

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

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

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

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

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая аспирин ≥ 3 г/день

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (т.е. ацетилсалициловая кислота при дозах с противовоспалительным эффектом, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) может снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС может привести к повышенному риску повреждения почек, включая острую почечную недостаточность и повышение калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с имеющейся нарушенной функцией почек. Данная комбинация должна применяться с осторожностью, особенно у пожилых

пациентов. Пациенты должны принимать адекватное количество жидкости, и почечная функция должна быть контролирована при начале сопутствующей терапии и периодически в течение лечения.

Комбинированный прием, требующий осторожности:

Антигипертензивные и сосудорасширяющие препараты:

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

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):

У пациентов, принимающих ингибитор АПФ, повышается риск развития ангионевротического отека вследствие снижения активности дипептидилпептидазы IV, связанного с приемом глиптина.

Трициклические антидепрессанты /Антипсихотические препараты /Анестезирующие препараты:

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

Симпатомиметики:

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Золото:

Редко были отмечены нитритоидные реакции (симптомы включающие приливы крови к лицу, тошноту, рвоту и гипотензию) при одновременном применении с инъекциями золота (натрий ауротиомалат) и ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность:

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в течение первого триместра беременности (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АПФ противопоказано в течение второго и третьего триместра беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные касательно риска тератогенности ингибиторов АПФ в течение первого триместра беременности не убедительны; однако небольшое увеличение риска не может быть исключено. Если продолжение приема ингибиторов АПФ считается неотъемлемым, то пациенткам, планирующим беременность, необходимо перейти на

альтернативные препараты антигипертензивной терапии, профиль безопасности которых при беременности установлен. Если беременность наступает, то прием ингибиторов АПФ должен быть прекращен немедленно, и альтернативная соответствующая терапия должна быть начата.

Известно, что длительный прием ингибиторов АПФ во втором и третьем триместре беременности у человека приводит к токсичности для плода (пониженная функция почек, маловодие, задержка оссификации черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

Если периндоприл принимался, начиная со второго триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и черепа. Младенцы, чьи матери принимали ингибиторы АПФ, должны быть тщательно обследованы на наличие гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Лактация:

Так как нет информации об использовании Престариума в период кормления грудью, Престариум не рекомендуется в период лактации; предпочтительно использовать альтернативное лечение, профиль безопасности которого при кормлении грудью установлен лучше, особенно в период кормления новорожденного или недоношенного ребенка.

Фертильность

Воздействия на детородную функцию или фертильность не наблюдалось.

4.7 Влияние на способность вождения автомобиля и управление механизмами

Престариум не оказывает прямого влияния на способность вождения автомобиля и управление механизмами, но у некоторых пациентов могут проявляться индивидуальные реакции, относящиеся к пониженному давлению, особенно в начале лечения или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

В результате этого способность вождения и управления механизмами может ухудшаться.

4.8 Побочное действие

а. Сводные данные по профилю безопасности

Профиль безопасности периндоприла соответствует профилю безопасности ингибиторов АПФ:

- Наиболее часто встречаемые побочные действия, выявленные в ходе клинических исследований с применением периндоприла: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, гипотензия, кашель, одышка, боли в животе,

запор, диарея, дисгевзия, диспепсия, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные судороги и астения.

b. Сведенный в таблицу перечень побочных реакций

При лечении периндоприлом в ходе клинических исследований периндоприла и/или применения препарата после его выхода на рынок были выявлены следующие побочные эффекты (представлены по частоте):

Явление очень распространенное ($\geq 1/10$); распространенное ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нераспространенное ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редкое ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редкое ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить из имеющихся данных).

MedDRA Системно-органный класс	Нежелательные эффекты	Частота
Со стороны системы кровотока и лимфатической системы	Эозинофилия	Нераспространенное*
	Агранулоцитоз и панцитопения	Очень редкое
	Пониженный гемоглобин и гематокрит	Очень редкое
	Лейкопения/нейтропения	Очень редкое
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. раздел 4.4)	Очень редкое
	Тромбоцитопения	Очень редкое
Со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	Нераспространенное*
	Гиперкалиемия, обратимая при прекращении терапии (см. раздел 4.4)	Нераспространенное*
	Гипонатриемия	Нераспространенное*
Со стороны психиатрии	Нарушения настроения	Нераспространенное
	Нарушения сна	Нераспространенное
Со стороны нервной системы	Головокружение	Распространенное
	Головная боль	Распространенное
	Парестезия	Распространенное
	Вертиго	Распространенное

MedDRA Системно-органный класс	Нежелательные эффекты	Частота
	Сонливость	Нераспространенное*
	Синкопа	Нераспространенное*
	Спутанность сознания	Очень редкое
Со стороны офтальмологии	Нарушения зрения	Распространенное
Со стороны органа слуха и равновесия	Шум в ушах	Распространенное
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Учащенное сердцебиение	Нераспространенное*
	Тахикардия	Нераспространенное*
	Стенокардия (см. раздел 4.4)	Очень редкое
	Аритмия	Очень редкое
	Инфаркт миокарда, вероятно после выраженной гипотензии у пациентов группы повышенного риска (см. раздел 4.4)	Очень редкое
Со стороны сосудов	Гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией)	Распространенное
	Васкулит	Нераспространенное*
	Инсульт, вероятно после выраженной гипотензии у пациентов группы повышенного риска (см. раздел 4.4)	Очень редкое
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Распространенное
	Одышка	Распространенное
	Бронхоспазм	Нераспространенное
	Эозинофильная пневмония	Очень редкое
	Ринит	Очень редкое
Со стороны желудочно-	Боли в животе	Распространенное

MedDRA Системно-органный класс	Нежелательные эффекты	Частота
кишечного тракта	Запор	Распространенное
	Диарея	Распространенное
	Дисгевзия	Распространенное
	Диспепсия	Распространенное
	Тошнота	Распространенное
	Рвота	Распространенное
	Сухость во рту	Нераспространенное
	Панкреатит	Очень редкое
Со стороны печени и желчного пузыря	Цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел 4.4)	Очень редкое
Со стороны кожных покровов и подкожной ткани	Зуд	Распространенное
	Сыпь	Распространенное
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Нераспространенное
	Ангиоотек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел 4.4)	Нераспространенное
	Реакции светочувствительности	Нераспространенное*
	Пемфигоид	Нераспространенное*
	Гипергидроз	Нераспространенное
	Мультиформная эритема	Очень редкое
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечные судороги	Распространенное
	Артралгия	Нераспространенное*
	Миалгия	Нераспространенное*

MedDRA Системно-органный класс	Нежелательные эффекты	Частота
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нераспространенное
	Острая почечная недостаточность	Очень редкое
Со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нераспространенное
Расстройства общего характера и реакции в месте введения препарата	Астения	Распространенное
	Боль в груди	Нераспространенное*
	Чувство дискомфорта	Нераспространенное*
	Периферический отек	Нераспространенное*
	Пирексия	Нераспространенное*
Лабораторные исследования	Повышенное содержание мочевины в крови	Нераспространенное*
	Повышенное содержание креатинина в крови	Нераспространенное*
	Повышенное содержание билирубина в крови	Редкое
	Повышение уровня ферментов печени	Редкое
Травмы, отравления и осложнения процедур	Падение	Нераспространенное*

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

Клинические исследования:

В течение рандомизированного исследования EUROPE собирались только серьезные нежелательные явления. Некоторые пациенты испытали серьезные нежелательные явления: 16 (0,3%) из 6122 пациентов, принимавших периндоприл и 12 (0,2%) из 6107 пациентов, принимавших плацебо. У пациентов, принимавших периндоприл, гипотензия наблюдалась у 6 пациентов, ангиоотек – у 3 пациентов и внезапная остановка сердца – у 1 пациента. Пациентов, которые перестали принимать периндоприл из-за кашля, гипотензии или другой непереносимости было больше в группе периндоприла, чем в группе плацебо, 6,0% (n=366) в сравнении с 2,1% (n=129) соответственно.

Сбор сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях:

Сбор сообщений о подозрении на нежелательные реакции после регистрации лекарственного препарата имеет большое значение. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения пользы/риска лекарственного препарата. Медицинских работников просят сообщать о подозрениях на нежелательные реакции через национальную систему сбора информации.

4.9 Передозировка

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Простой ингибитор АПФ

Код АТХ: С09АА04

Механизм действия

Периндоприл - это ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-превращающий фермент, АПФ). Преобразующий фермент или киназа - это экзопептидаза, которая позволяет превращать ангиотензин I в сосудосуживающий ангиотензин II, а также вызывает распад сосудорасширяющего брадикинина до неактивного гептапептида. Ингибирование АПФ приводит к снижению ангиотензина II в плазме, что ведет к повышению активности ренина в плазме (за счет ингибирования негативной обратной связи высвобождения ренина) и снижению выделения альдостерона. Так как АПФ блокирует активность брадикинина, ингибирование АПФ также приводит к повышению активности циркулирующей и локальной калликреин-кининовой системы (а также к активизации системы простагландина). Возможно, что данный механизм способствует гипотензивному действию ингибиторов АПФ и частично вызывает некоторые из побочных эффектов (например, кашель).

Периндоприл действует через свой активный метаболит периндоприлат. Другие метаболиты *in vitro* не показали способности ингибировать действие АПФ.

Клиническая эффективность и безопасность

Гипертензия:

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

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

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

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

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

Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Было подтверждено, что у человека периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами. Он улучшает эластичность крупных артерий и уменьшает отношение проток/просвет малых артерий.

Комбинация ингибитора АПФ и тиазидного диуретика приводит к аддитивному синергизму. Применение ингибитора АПФ в комбинации с тиазидным препаратом также снижает риск гипокалиемии, возникающей при приеме диуретиков.

Сердечная недостаточность:

Периндоприл уменьшает работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

Исследования с участием пациентов с сердечной недостаточностью показали:

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

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

Пациенты со стабильной коронарной болезнью сердца:

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

Двенадцать тысяч двести восемнадцать (12 218) пациентов старше 18 лет были рандомизированы в группу, принимавшую 8 мг периндоприла трет-бутиламина (что соответствует 10 мг периндоприла аргинина) (n=6 110), или в плацебо-группу (n=6 108).

У популяции, принимавшей участие в исследовании, наблюдалась ишемическая болезнь сердца без клинических симптомов сердечной недостаточности. В целом, 90% участников исследования ранее перенесли инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию. Большая часть пациентов принимали исследуемый препарат на фоне традиционной терапии, включающей ингибиторы тромбоцитов, гиполипидемические препараты и бета-блокаторы

Основным критерием оценки была композитная сумма сердечно-сосудистой смертности, не фатального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с успешной реанимацией.

Лечение периндоприлом трет-бутиламином 8 мг (что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) при приеме один раз в день приводило к абсолютному значимому снижению первичной конечной точки на 1,9% (снижение относительного риска на 20 %, ДИ 95% [9,4; 28,6]) – $p < 0.001$).

У пациентов, имевших в анамнезе инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию, достигалось абсолютное снижение на 2,2%, что соответствует снижению относительного риска (COP) на 22,4% (ДИ 95% [12,0; 31,6] – $p < 0,001$) по первичной конечной точке по сравнению с плацебо.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При пероральном приеме периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация достигается в течение 1 часа. Период полувыведения периндоприла в плазме составляет 1 час.

Периндоприл является пролекарством. 27% принимаемой дозы периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Кроме активного периндоприлата в организме образуется еще пять неактивных метаболитов. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме достигается через 3-4 часа после приема препарата.

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

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

Распределение

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

Выведение

Периндоприлат выводится с мочой, окончательный период полувыведения несвязанной фракции составляет около 17 часов, что позволяет достичь стационарного состояния за 4 дня.

Особые популяции

Выведение периндоприлата замедляется у пожилых пациентов, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется подбирать дозировку, учитывая степень нарушения почечной функции (клиренс креатинина).

При диализе клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.

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

5.3 Доклинические данные о безопасности

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Престариум 2,5 мг:

Центральная часть: лактозы моногидрат, магния стеарат (E470B), мальтодекстрин, кремний коллоидный безводный, натрия крахмалгликолят (тип А).

Пленочное покрытие: глицерин (E422a), гипромеллоза (E464), макрогол, магния стеарат (E470B), титана диоксид (E171).

Престариум 5 мг:

Центральная часть: лактозы моногидрат, магния стеарат (E470B), мальтодекстрин, кремний коллоидный безводный, натрия крахмалгликолят (тип А).

Пленочное покрытие: глицерин (E422a), гипромеллоза (E464), хлорофиллин меди (E141 ii), макрогол, магния стеарат (E470B), титана диоксид (E171).

Престариум 10 мг:

Центральная часть: лактозы моногидрат, магния стеарат (E470B), мальтодекстрин, кремний коллоидный безводный, натрия крахмалгликолят (тип А).

Пленочное покрытие: глицерин (E422a), гипромеллоза (E464), хлорофиллин меди (E141 ii), макрогол, магния стеарат (E470), титана диоксид (E171).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок хранения

3 года.

6.4. Особые указания для хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить флакон плотно закрытым во избежание попадания влаги.

6.5 Тип и объем упаковки

14, 30 таблеток расфасованы в белый контейнер из полипропилена, с насадкой из полиэтилена низкой плотности с дозирующим отверстием, с непрозрачной пробкой, содержащей сиккативный гель.

6.6 Особые указания по утилизации

Специальных требований нет.

Условия отпуска

Медицинский препарат для отпуска по рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РАЗРЕШЕНИЯ НА МАРКЕТИНГ

Les Laboratoires Servier (Ле Лаборатуар Сервье)

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Франция

8. НОМЕР РАЗРЕШЕНИЯ НА МАРКЕТИНГ

9. ДАТА ОДОБРЕНИЯ/ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА