

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

Престариум А, 5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Престариум А, 10 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: периндоприла аргинин.

Престариум А, 5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 5 мг периндоприла аргинина (соответствует 3,395 мг периндоприла).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: *лактозы моногидрат – 62,73 мг, аспартам – 0,2 мг (см. раздел 4.4).*

Престариум А, 10 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 10 мг периндоприла аргинина (соответствует 6,790 мг периндоприла).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: *лактозы моногидрат – 125,46 мг, аспартам – 0,4 мг (см. раздел 4.4).*

Полный список вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, диспергируемые в полости рта.

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета.

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

Лекарственный препарат Престариум А показан к применению у взрослых пациентов:

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенёвших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- стабильная ИБС: снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС.

4.2. Способ применения и дозы

Режим дозирования

Внутри по одной таблетке один раз в день, желательно утром перед едой.

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

Артериальная гипертензия

Лекарственный препарат Престариум А 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 1 раз в сутки.

У пациентов с выраженной активностью системы ренин-ангиотензин-альдостерон (особенно при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или снижении содержания электролитов плазмы крови, декомпенсации хронической сердечной недостаточности 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 1 раз в сутки. Для обеспечения указанного режима дозирования следует применять периндоприлсодержащие препараты в дозировке 5 мг в форме делимой таблетки.

В случае необходимости через месяц после начала терапии можно увеличить дозу препарата до 10 мг 1 раз в сутки.

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

Рекомендуется, по возможности, прекратить прием диуретиков за 2-3 дня до предполагаемого начала терапии лекарственным препаратом Престариум А (см. раздел 4.4).

При невозможности отменить диуретики, начальная доза лекарственного препарата Престариум А должна составлять 2,5 мг. Для обеспечения указанного режима дозирования следует применять периндоприлсодержащие препараты в дозировке 5 мг в форме делимой таблетки. 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 лиц пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2,5 мг в сутки. Для обеспечения указанного режима дозирования следует применять периндоприлсодержащие препараты в дозировке 5 мг в форме делимой таблетки. При необходимости через месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 5 мг в сутки, а затем до 10 мг в сутки с учётом состояния функции почек (см. табл. 1).

Сердечная недостаточность

Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью лекарственным препаратом Престариум А в комбинации с калийнесберегающими 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 день, утром. Для обеспечения указанного режима дозирования следует применять периндоприлсодержащие препараты в дозировке 5 мг в форме делимой таблетки. Через две недели лечения доза препарата может быть повышена до 5 мг один раз в день при условии хорошей переносимости дозы 2,5 мг и удовлетворительного ответа на проводимую терапию.

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

У пациентов с высоким риском развития симптоматической артериальной гипотензии, например, со сниженным содержанием электролитов при наличии или без гипонатриемии, с гиповолемией или с интенсивной терапией диуретиками, перед началом приёма лекарственного препарата Престариум А, 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 лекарственным препаратом Престариум А следует начинать с дозы 2,5 мг в течение первых двух недель.

Для обеспечения указанного режима дозирования следует применять периндоприлсодержащие препараты в дозировке 5 мг в форме делимой таблетки. Затем следует увеличить дозу до 5 мг один раз в сутки в течение последующих двух недель до применения индапамида.

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

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

У пациентов со стабильным течением ИБС терапию лекарственным препаратом

Престариум А следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки.

Через 2 недели, при хорошей переносимости препарата и с учётом состояния функции почек, доза может быть увеличена до 10 мг 1 раз в сутки.

Пациентам пожилого возраста следует начинать терапию с дозы 2,5 мг 1 раз в сутки в течение одной недели. Для обеспечения указанного режима дозирования следует применять периндоприлсодержащие препараты в дозировке 5 мг в форме делимой таблетки. Затем следует увеличить дозу до 5 мг один раз в сутки в течение следующей недели. Затем, с учётом состояния функции почек, дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки (см. табл. 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 учётом клиренса креатинина (КК).

Таблица 1. Дозировка лекарственного препарата Престариум А при почечной недостаточности

| КК (мл/мин.) | Рекомендуемая доза |
|--------------------------------------|-----------------------|
| более или равен 60 | 5 мг/сут |
| более 30 и менее 60 | 2,5 мг/сут |
| более 15 и 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

Лекарственный препарат Престариум А не рекомендуется детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

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

Способ применения

Внутри, один раз в сутки, желательно утром, перед приемом пищи. Таблетку следует положить на язык и после того, как она растворится на языке, проглотить ее со слюной.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к периндоприлу, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, другим ингибиторам АПФ;
- ангионевротический отёк (отёк Квинке) в анамнезе, связанный с приёмом ингибитора АПФ (см. раздел 4.4);
- наследственный/идиопатический ангионевротический отёк;
- беременность и лактация (см. разделы 4.4 и 4.6);
- совместное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы 4.5 и 5.1);
- совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4);
- совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.4 и 4.5);
- экстракорпоральная терапия, ведущая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5);
- выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. также раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки, почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), терапия иммуносупрессорами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), сниженный объем циркулирующей крови (приём диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA, совместное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития, алискирена и препаратов, содержащих алискирен у пациентов без сахарного диабета или нарушений функции почек, антагонистов рецепторов ангиотензина II (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, применение у пациентов негроидной расы.

Стабильная ИБС

При развитии любого эпизода нестабильной стенокардии в течение первого месяца терапии лекарственным препаратом Престариум А следует оценить преимущества и риск до продолжения терапии.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложнённым 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 тяжёлой степенью ренин-зависимой гипертензии (см. разделы 4.5 и 4.8). Симптоматическая артериальная гипотензия может наблюдаться у пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, вне зависимости от наличия почечной недостаточности. Это более вероятно у пациентов с сердечной недостаточностью тяжёлой степени, как реакция на приём «петлевых» диуретиков в высоких дозах, гипонатриемию или функциональную почечную недостаточность. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической

артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови в начале терапии и при подборе дозы лекарственного препарата Престариум А (см. разделы 4.2 и 4.8).

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

В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведён в положение «лёжа» на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует восполнить объем циркулирующей крови при помощи внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приёма препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено. У некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нормальным или сниженным АД лекарственный препарат Престариум А 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 приём.

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

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) начальную дозу лекарственного препарата Престариум А 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 калия в сыворотке крови (см. раздел 4.8).

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

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Дополнительное наличие

реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжёлой 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 лекарственного препарата Престариум А 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 лекарственного препарата Престариум А у пациентов после трансплантации почки отсутствуют.

Реноваскулярная гипертензия

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

Повышенная чувствительность/ангионевротический отёк

При приёме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях и в любом периоде терапии может наблюдаться развитие ангионевротического отёка лица, верхних и нижних конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.8). При появлении симптомов приём препарата должен быть немедленно прекращён, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отёка не исчезнут

полностью. Если отёк затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отёк, сопровождающийся отёком гортани, может привести к летальному исходу. Отёк 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 отёком в анамнезе, не связанным с приёмом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приёме препаратов этой группы (см. раздел 4.3).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивался ангионевротический отёк 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 отёка 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 приёма ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отёка кишечника (см. раздел 4.8).

Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил

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

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

При совместном приёме ингибиторов АПФ с другими ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отёка (см. раздел 4.5). У пациентов, получающих периндоприл, перед началом лечения

ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрилом) необходимо провести тщательную оценку соотношения польза/риск.

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

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

Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать 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 путём временной отмены ингибиторов АПФ, но при случайном или неаккуратном возобновлении лечения реакции могли развиваться вновь.

Нарушение функции печени

В редких случаях на фоне приёма 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 «печёночных» ферментов на фоне приёма ингибиторов АПФ следует прекратить приём препарата (см. раздел 4.8), пациент должен находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне приёма 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 периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приёма иммунодепрессантов, аллопуринола или

прокаиамида, или при сочетании этих факторов риска, особенно при наличии исходного нарушения функции почек.

У некоторых пациентов возникали тяжёлые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении лекарственного препарата Престариум А 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 отёка более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, лекарственный препарат Престариум А менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы.

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

Кашель

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

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

Гиперкалиемия

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

Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному

повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьёзным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим совместный приём лекарственного препарата Престариум А 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 приёма внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии ингибитором АПФ необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. раздел 4.5).

Препараты лития

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

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

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС.

Таким образом, применение данного лекарственного препарата у таких пациентов не рекомендуется.

Дети

Лекарственный препарат Престариум А не рекомендуется детям до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Престариум А содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Лекарственный препарат Престариум А содержит аспартам. Применение лекарственного препарата может оказаться вредным для пациентов с фенилкетонурией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные препараты или препараты других фармакологических классов могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен и алискиренсодержащие препараты, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, лекарственные препараты, содержащие триметоприм, в том числе фиксированную комбинацию сульфаметоксазола и триметоприма (Ко-тримоксазол).

Сочетание этих лекарственных препаратов повышает риск гиперкалиемии.

Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3)*Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен*

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

Совместная терапия ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина

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

Экстракорпоральные методы лечения

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

Сакубитрил + валсартан

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

Совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

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

Совместная терапия ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина

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

Эстрамустин

Совместное применение может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)

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

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

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

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

Особенности применения спиронолактона при сердечной недостаточности описаны далее по тексту.

Препараты лития

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

Совместное применение, которое требует особой осторожности

Гипогликемические средства (инсулин, гипогликемические средства для приёма внутрь)

По результатам эпидемиологических исследований применение ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приёма внутрь вплоть до развития гипогликемии. Как правило, это наблюдается в первые недели проведения одновременной терапии и у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен

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

Калийнесберегающие диуретики

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

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

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

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

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

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

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

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

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

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

Рацекадотрил

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

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

При совместном применении с mTOR ингибиторами повышается риск развития ангионевротического отёка (см. раздел 4.4).

Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)

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

Совместное применение, которое требует определённой осторожности

Гипотензивные препараты и вазодилататоры

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

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

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

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

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

Симпатомиметики

Могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Лекарственный препарат Престариум А противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3).

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

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

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

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

Лактация

Вследствие отсутствия информации относительно применения периндоприла в период грудного вскармливания, его приём не рекомендуется. Предпочтительно применять другие препараты с более изученным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно при вскармливании новорождённых или недоношенных детей.

Фертильность

Не установлено влияния на репродуктивную функцию или фертильность.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности периндоприла соответствует профилю безопасности ингибиторов АПФ.

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции, отмеченные при проведении клинических исследований и/или пострегистрационном применении периндоприла, приведены в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неуточнённой частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным). Таблица 2. Табличное резюме нежелательных реакций

| MedDRA Классы и системы органов | Нежелательные реакции | Частота |
|---|------------------------------------|-------------|
| 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 врождённой недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы | Очень редко |
| | Тромбоцитопения | Очень редко |
| Нарушения со стороны 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 | 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* |
| | Инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4). | Очень редко |
| | Синдром Рейно | Неуточненной частоты |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Кашель | Часто |
| | Одышка | Часто |
| | Бронхоспазм | Нечасто |
| | Эозинофильная пневмония | Очень редко |
| | Ринит | Очень редко |
| Желудочно-кишечные нарушения | Боль в животе | Часто |
| | Запор | Часто |
| | Диарея | Часто |
| | Дисгевзия (расстройство вкуса) | Часто |
| | Диспепсия | Часто |
| | Тошнота | Часто |
| | Рвота | Часто |
| | Сухость во рту | Нечасто |

| | | |
|--|---|-------------|
| | Панкреатит | Очень редко |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | 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, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.4) | Нечасто |
| | Реакции фоточувствительности | Нечасто* |
| | Пемфигоид | Нечасто* |
| | Повышенное потоотделение | Нечасто |
| | Обострение псориаза | Редко* |
| | Многоформная эритема | Очень редко |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Мышечные спазмы | Часто |
| | Артралгия | Нечасто* |
| | Миалгия | Нечасто* |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | Почечная недостаточность | Нечасто |
| | Острая почечная недостаточность | Очень 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* |
| | Недомогание | Нечасто* |
| | Периферические отеки | Нечасто* |

| | | |
|---|---|----------|
| | Лихорадка | Нечасто* |
| Лабораторные и инструментальные данные | Повышение концентрации мочевины в крови | Нечасто* |
| | Повышение концентрации креатинина в крови | Нечасто* |
| | Повышение концентрации билирубина в крови | Редко |
| | Повышение активности «печеночных» ферментов | Редко |
| Травмы, интоксикации и осложнения процедур | Падение | Нечасто* |

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

Сообщалось о развитии синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) при совместном применении с другими ингибиторами АПФ. СНСАДГ по частоте возникновения относится к очень редким, но возможным осложнениям, обусловленным терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

Нежелательные явления, отмеченные в клинических исследованиях

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским и фармацевтическим работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств

– членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: + 7 (495) 698 45 38, +7 (495) 578 02 30

Факс: +7 (495) 698 15 73

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Данные о передозировке препарата у человека ограничены.

Симптомы

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

Лечение

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

Код АТХ: С09АА04

Механизм действия

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II. АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что вызывает увеличение активности ренина плазмы крови (по механизму «отрицательной обратной связи») и уменьшение секреции альдостерона.

Поскольку ангиотензинпревращающий фермент 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 *in vitro*.

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. На фоне применения препарата отмечается снижение как систолического, так и диастолического артериального давления (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, скорость клубочковой фильтрации при этом не изменяется.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Через 24 часа после приема внутрь наблюдается выраженное (порядка 87 - 100 %) остаточное ингибирование АПФ. Снижение АД достигается достаточно быстро. У пациентов с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца и сохраняется без развития тахифилаксии.

Прекращение лечения не сопровождается развитием эффекта «рикошета».

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

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

Сердечная недостаточность

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, получавших периндоприл, было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение общего периферического сопротивления сосудов;
- повышение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса.

Исследование препарата по сравнению с плацебо показало, что изменения АД после первого приема лекарственного препарата Престариум А 2,5 мг у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (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, 6105 пациентов были рандомизированы на две группы: плацебо (n = 3054) и периндоприл третбутиламин по 4 мг (соответствует 5 мг периндоприла аргинина) (монотерапия) или в комбинации с индапамидом (n = 3051). 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: 2916 пациентов имели артериальную гипертензию и 3189 – 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 ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Эффективность применения периндоприла у пациентов (12218 пациентов старше 18 лет) со стабильной ИБС без клинических симптомов хронической сердечной недостаточности 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/сутки (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинину) 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 ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ и антагониста рецептора ангиотензина II (АРА II).

Проводилось клиническое исследование с участием пациентов, имеющих в анамнезе кардиоваскулярное или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Данные исследований не выявили значимого положительного влияния комбинированной терапии на возникновение почечных и/или кардиоваскулярных событий и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с монотерапией.

Принимая во внимания схожие внутригрупповые фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ и АРА II, данные результаты можно ожидать для взаимодействия любых других препаратов, представителей классов ингибиторов АПФ и АРА II.

Поэтому совместное применение ингибиторов АПФ и АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией.

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

Дети и подростки

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

Имеются данные клинических исследований с участием 62 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 2 до 15 лет со скоростью клубочковой фильтрации > 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела, которые получали периндоприл в дозе 0,07 мг/кг в среднем. Доза подбиралась индивидуально, в зависимости от общего состояния пациента

и показателей его артериального давления в ответ на терапию, при этом максимальная доза составляла 0,135 мг/кг/сут.

59 пациентов участвовали в исследовании на протяжении 3-х месяцев и 36 пациентов завершили продленный период исследования, который составлял не менее 24 месяцев (средняя продолжительность участия в исследовании составила 44 месяца). Показатели систолического и диастолического артериального давления оставались стабильными на протяжении всего периода исследования (от момента включения в исследование до заключительной оценки) у пациентов, ранее получавших другие гипотензивные средства, и снизились у пациентов, ранее не получавших гипотензивную терапию.

Более 75 % детей при последнем определении имели систолическое и диастолическое АД меньше 95-го перцентиля.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1 ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч.

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 ч после приема внутрь.

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

Было показано, что зависимость между дозой периндоприла и концентрацией его в плазме имеет линейный характер.

Элиминация

Периндоприлат выводится из организма почками, и конечный период полувыведения свободной фракции составляет приблизительно 17 часов, в результате равновесное состояние достигается в течение 4 суток.

Особые группы пациентов

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

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

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

5.3. Данные доклинической 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* 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 ангиотензинпревращающего фермента, 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

Престариум® А, 5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Ацесульфам калия

Аспартам

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Сухая смесь лактозы и крахмала (лактозы моногидрата 85 %, крахмала кукурузного 15 %).

Престариум® А, 10 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Ацесульфам калия

Аспартам

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Сухая смесь лактозы и крахмала (лактозы моногидрата 85 %, крахмала кукурузного 15 %).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

30 таблеток во флакон из полипропилена, снабжённый дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

«Лаборатории Сервье»

50, ул. Карно, 92284 Сюрен Седекс

Франция

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

За любой информацией о препарате, а также в случае возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения или держателю регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

АО «Сервье»

Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная,

д. 7, этаж 7/8/9 Тел.: +7

(495) 937 07 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Эл. почта: servier.russia@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Престариум А доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет».

