

МИНЗДРАВ РОССИИ

11-00439 050220

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПРЕСТАНС® Н

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Престанс® Н

Международное непатентованное или группировочное наименование: амлодипин + периндоприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка 2,5 мг + 3,5 мг: содержит действующих веществ амлодипина безилата 3,4675 мг, что соответствует 2,5 мг амлодипина, и периндоприла аргинина 3,5 мг.

1 таблетка 5 мг + 7 мг: содержит действующих веществ амлодипина безилата 6,935 мг, что соответствует 5 мг амлодипина, и периндоприла аргинина 7 мг.

1 таблетка 10 мг + 14 мг: содержит действующих веществ амлодипина безилата 13,87 мг, что соответствует 10 мг амлодипина, и периндоприла аргинина 14 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Описание

Таблетки 2,5 мг + 3,5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета.

Таблетки 5 мг + 7 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета с гравировкой логотипа компании  на одной стороне.

Таблетки 10 мг + 14 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета с гравировкой логотипа компании  на одной стороне и «10/14» на другой.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК) + ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ))

Код АТХ: C09BB04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия:

Престанс® Н сочетает в себе два антигипертензивных компонента, с дополняющими друг друга механизмами действия, направленными на контроль артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией: амлодипин относится к блокаторам «медленных» кальциевых каналов, а периндоприл – к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента. Комбинация этих действующих веществ усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

Амлодипин

Амлодипин - является ингибитором притока ионов кальция, производное дигидропиридина (блокатор «медленных» кальциевых каналов или антагонист ионов кальция). Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Антигипертензивное действие амлодипина обусловлено прямым воздействием на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Известно, что амлодипин уменьшает общую ишемическую нагрузку посредством двух действий:

- вызывает расширение периферических артериол, уменьшая общее периферическое сопротивление сосудов (постнагрузку). Поскольку ЧСС при этом не изменяется, снижается потребность миокарда в кислороде и потребление энергии.
- вероятно также вызывает расширение главных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизменных, так и в ишемизированных зонах миокарда. Их дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов со спазмом коронарных артерий (стенокардия Принцметала, или вариантная стенокардия).

Периндоприл

Периндоприл - ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Ангиотензинпревращающий фермент, или кининаза II, является энзимом, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и распад брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

Ингибиование АПФ приводит к снижению уровня ангиотензина II в плазме, что ведет к повышению активности ренина в плазме крови (из-за подавления негативной обратной связи) и снижению секреции альдостерона.

Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом также активируется система простагландинов.

Возможно, что этот эффект является частью механизма антигипертензивного действия ингибиторов АПФ, а также механизма развития некоторых побочных эффектов (например, кашля).

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

Клиническая эффективность и безопасность

При применении фиксированной комбинации амлодипин+периндоприл в дозе 2,5 мг+3,5 мг у пациентов с легкой и средней степенью тяжести артериальной гипертензии (системическое артериальное давление больше либо равно 150 мм рт. ст. и менее 180 мм рт.ст. и диастолическое давление больше либо равно 95 мм рт. ст. и менее 110 мм рт. ст., в положении «лежая») было показано статистически и клинически более выраженное снижение артериального давления (22.0 мм рт. ст./13.6 мм рт. ст.) по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо и получавшими монотерапию отдельными компонентами (амлодипином в дозе 2,5 мг (16.0 мм рт. ст./10.3 мм рт. ст.) и периндоприлом в дозе 3,5 мг (16.3 мм рт. ст./9.7 мм рт. ст.)).

В исследовании, в котором приняли участие пациенты с легкой и средней степенью АГ (системическое артериальное давление менее 180 мм рт.ст. и диастолическое давление более либо равно 95 мм рт. ст. и меньше 115 мм рт. ст., в положении «сидя») было показано, что терапия комбинацией амлодипин+периндоприл в фиксированных дозах 10 мг+14 мг приводила через 6 недель к снижению артериального давления (системического/диастолического, соответственно) на 22,8/15,4 мм рт.ст., по сравнению с 18,8/12,9 мм рт.ст. для терапии амлодипином, 10 мг, и 12,7/9,1 мм рт.ст. для терапии периндоприла трет-бутиламином 16 мг (что соответствует 20 мг периндоприла аргинина). Было показано, что терапия фиксированной комбинацией амлодипина+периндоприла в дозировке 10 мг+14 мг приводила к более значительному снижению системического и диастолического артериального давления, а также к достижению значительно более высокого процента пациентов с контролируемым артериальным давлением (52%) (определяется как системическое давление/диастолическое давление <140/90 мм рт. ст. для пациентов без сахарного диабета и <130/80 мм рт. ст. для пациентов с сахарным диабетом), по сравнению с группой пациентов, получавших амлодипин, 10 мг (38%) и периндоприл трет-бутиламин 16 мг (27%).

В другом исследовании, в котором приняли участие пациенты с легкой и средней степенью тяжести артериальной гипертензии (системическое артериальное давление более либо равно 150 мм рт. ст. и менее 180 мм рт.ст. и диастолическое давление больше либо равно

95 мм рт. ст. и менее 110 мм рт. ст., в положении «лежа») пациенты получали терапию либо амлодипином+периндоприлом в дозе 2,5 мг+3,5 мг (соответственно), в случае необходимости титруемой до 5 мг+7 мг, 10 мг+14 мг и 10 мг+14 мг в комбинации с индапамидом (1,5 мг), либо валсартан и амлодипин (стартовая доза валсартана 80 мг, затем увеличение до 160 мг, затем терапия комбинацией валсартан+амлодипин в дозе 160 мг+5 мг и 160 мг+10 мг соответственно). После 3 месяцев лечения среднее снижение систолического и диастолического артериального давления было клинически и статистически более выраженным в группе Престанса® Н (25,9 мм рт.ст. и 16,9 мм рт. ст., соответственно), чем в группе валсартана+амлодипина (23,6 мм рт.ст. и 15,5 мм рт.ст., соответственно). Доля пациентов с контролируемым артериальным давлением составляла 56,4% на терапии амлодипином+периндоприлом по сравнению с 49,0% на терапии валсартаном+амлодипином, а также доля пациентов ответивших на лечение (пациенты с контролируемым артериальным давлением (АД) или пациенты со снижением систолического и диастолического давления на 20 мм рт. ст. и 10 мм рт. ст., соответственно) составила 87,4% по сравнению с 81,6%, соответственно.

Преимущество терапии комбинацией амлодипин+периндоприл над комбинацией валсартан+амлодипин в достижении снижения и контроля артериального давления, а также в количестве ответивших на терапию пациентов наблюдалось с первого месяца терапии и сохранялось в течении всего периода наблюдения (6 месяцев).

Эти же результаты были подтверждены суточным мониторингом АД (СМАД), проведенным для 1029 пациентов. Снижение средних значений систолического и диастолического артериального давления, измеряемого в течение 24 часов, было более выраженным через 3 месяца и 6 месяцев в группе пациентов, принимающих фиксированную комбинацию амлодипин+периндоприл (на 15,5/9,4 мм рт. ст. и 17/10,4 мм рт. ст., соответственно) по сравнению с группой пациентов, принимавших валсартан+амлодипин (на 12,7/8,0 мм рт. ст. и 14,7/9,2 мм рт. ст., соответственно).

В исследовании, длившемся 8 месяцев, в котором приняли участие 1554 пациента, было показано, что профили безопасности комбинаций амлодипин+периндоприл в дозировках 2,5 мг+3,5 мг, 5 мг+7 мг и 10 мг+14 мг соответствовали профилям безопасности амлодипина и периндоприла в монотерапии.

В исследовании с участием пациентов с артериальной гипертензией от легкой до тяжелой степени (системическое артериальное давление больше либо равно 150 мм рт. ст. и менее 200 мм рт.ст. и/или диастолическое давление больше либо равно 95 мм рт ст. и менее 115 мм рт. ст.) пациенты получали терапию либо амлодипином+периндоприлом в дозе 2,5 мг+3,5 мг (соответственно), в случае необходимости титруемой до 5 мг+7 мг и 10 мг+14 мг, либо

ирбесартаном+гидрохлоротиазидом (стартовая доза ирбесартана 150 мг, затем терапия комбинацией ирбесартан+гидрохлоротиазид в дозе 150 мг+12,5 мг, 300 мг+12,5 мг и 300 мг+25 мг, соответственно).

Доля пациентов с контролируемым артериальным давлением (определенным как систолическое давление/диастолическое давление <140/90 мм рт. ст. для пациентов без сахарного диабета и <130/80 мм рт. ст. для пациентов с сахарным диабетом) была статистически достоверно выше в группе пациентов, получавших терапию фиксированной комбинацией амлодипин+периндоприл на протяжении 3 и 6 месяцев лечения. После 6 месяцев терапии среднее снижение систолического и диастолического артериального давления было сопоставимо в группе пациентов, получавших амлодипин+периндоприл, и в группе пациентов, получавших ирбесартан+гидрохлоротиазид, и составило 22,0/10,1 мм рт. ст. и 22,5/9,6 мм рт. ст., соответственно.

Наиболее частыми побочными реакциями, отмечавшимися в клинических исследованиях, были головокружение, кашель и отеки (См. раздел «Побочное действие»).

Побочные реакции, отмеченные в клинических исследованиях, согласуются с профилем безопасности отдельных компонентов препарата – амлодипина и периндоприла.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (PAAC)

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ с АРА II.

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

Данные исследования не выявили у пациентов, получавших комбинированную терапию, значимого положительного влияния на возникновение почечных и/или кардиваскулярных событий и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.

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

Поэтому ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно 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 нежелательных исходов. Кардиоваскулярная смерть и инсульт возникали 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.

Фармакокинетика

Величина абсорбции амлодипина и периндоприла при применении препарата Престанс® Н существенно не отличается от таковой при применении монопрепаратов.

Амлодипин

Абсорбция, распределение, связывание с белками плазмы крови

После приема внутрь амлодипин хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Максимальная концентрация амлодипина в плазме крови достигается через 6-12 ч после приема препарата внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 64-80 %, объем распределения – примерно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* было показано, что около 97,5 % циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови.

Одновременный прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Метаболизм, выведение

Конечный $T_{1/2}$ амлодипина из плазмы крови составляет 35-50 ч, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, при этом 10 % принятой дозы амлодипина выводится в неизмененном виде и 60 % почками - в виде метаболитов.

Периндоприл

Абсорбция

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови составляет 1 ч. Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27 % от общего количества принятого внутрь периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема внутрь. Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от его дозы.

Распределение

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

Выведение

Периндоприлат выводится из организма почками. Конечный $T_{1/2}$ свободной фракции составляет около 17 ч, поэтому равновесное состояние достигается в течение 4-х суток.

Особые группы пациентов

Детский возраст (пациенты до 18 лет)

В настоящее время нет данных по изучению фармакокинетических параметров у пациентов детского возраста.

Пожилой возраст

Время от приема препарата до достижения C_{max} амлодипина не различается у пациентов пожилого и более молодого возраста. У пациентов пожилого возраста отмечается замедление клиренса амлодипина, что приводит к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и $T_{1/2}$.

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте. Необходимо контролировать функцию почек прежде, чем увеличивать дозу. Рутинное наблюдение за такими пациентами должно включать контроль концентрации креатинина и калия в крови (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести (КК 30-60 мл/мин) рекомендованная начальная доза - 2,5 мг + 3,5 мг через день (см. раздел «Способ применения и дозы»). Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выраженности почечной недостаточности. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.

Выведение периндоприлата замедлено у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью. Рутинное наблюдение за такими пациентами должно включать контроль концентрации креатинина и калия в крови (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени применять препарат следует с осторожностью (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Данные о применении амлодипина пациентами с печеночной недостаточностью ограничены. У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдается снижение клиренса амлодипина, что приводит к увеличению $T_{1/2}$ и AUC приблизительно на 40 – 60%.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла нарушена у пациентов с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, поэтому коррекции дозы не требуется (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Показания к применению

Артериальная гипертензия.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ, амлодипину или другим производным дигидропиридина, либо вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.
- Тяжелая почечная недостаточность (см. разделы «Способ применения» и «Особые указания»).
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе (в том числе на фоне приема других ингибиторов АПФ).
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» и «Особые указания»).
- Тяжелая артериальная гипотензия.
- Шок (включая кардиогенный).
- Обструкция выходного тракта левого желудочка (например, выраженный стеноз устья аорты).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Одновременное применение с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»).
- Наследственная непереносимость лактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно-заряженными поверхностями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел «Особые указания»).
- Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки, нарушения функции печени, почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза, тромбоцитопении, анемии), сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК) (прием диуретиков, бессолевая диета, гемодиализ, рвота, диарея), стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, хроническая сердечная недостаточность, одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и препаратов лития, ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4, гиперкалиемия, хирургическое вмешательство/общая анестезия, пожилой возраст, десенсибилизирующая терапия, аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), проведение десенсибилизирующей терапии, аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, применение у пациентов негроидной расы, гипертонический криз.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Учитывая влияние отдельных компонентов данной комбинации, Престанс® Н противопоказан при беременности.

Престанс® Н не рекомендован для применения в период грудного вскармливания. Необходимо оценить значимость терапии для матери, чтобы принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата.

Беременность

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина при беременности не установлена.

В экспериментальных исследованиях на животных фетотоксическое и эмбриотоксическое действие препарата установлены при применении его в высоких дозах. Применение при беременности возможно только в случае отсутствия более безопасной альтернативы и когда заболевание несёт больший риск для матери и плода.

Периндоприл

Применение ингибиторов АПФ не рекомендовано к применению в первом триместре беременности (см. раздел «Особые указания»). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместре беременности (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

В настоящий момент нет неопровергимых эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности. Однако небольшое увеличение риска возникновения нарушений развития плода исключить нельзя. При планировании беременности следует отменить препарат и назначить другие антигипертензивные средства, разрешенные для применения при беременности. При наступлении беременности следует немедленно прекратить терапию ингибиторами АПФ и, при необходимости, назначить другую терапию.

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

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

Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под тщательным медицинским контролем из-за риска развития артериальной гипотензии (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Период грудного вскармливания

Амлодипин

Амлодипин выводится с грудным молоком. Доля материнской дозы, полученная младенцем, оценивалась с межквартильным диапазоном от 3 до 7%, с максимумом до 15%. Влияние амлодипина на младенцев неизвестно.

Решение о продолжении/прекращении терапии или грудного вскармливания следует принимать, учитывая пользу от кормления грудью для ребенка и пользу от приема амлодипина для матери.

Периндоприл

Вследствие отсутствия информации, касающейся применения периндоприла в период кормления грудью, прием периндоприла не рекомендован, предпочтительнее придерживаться в период кормления грудью альтернативного лечения с более изученным профилем безопасности, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей.

Влияние на фертильность

Амлодипин

У некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов были обнаружены биохимические изменения в головке сперматозоидов. Однако в настоящее время нет достаточных клинических данных относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В исследовании на крысах были выявлены нежелательные влияния на фертильность у самцов.

Периндоприл

Не выявлено влияния периндоприла на репродуктивную функцию или фертильность.

Способ применения и дозы

Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки предпочтительно утром перед приемом пищи.

Рекомендованная начальная доза – 2,5 мг+3,5 мг один раз в сутки.

После четырех недель лечения при отсутствии адекватного контроля АД доза может быть увеличена до 5 мг+7 мг один раз в сутки.

При терапевтической необходимости после не менее 4-х недель лечения при недостаточном контроле АД доза препарата Престанс® Н 5 мг+7 мг может быть увеличена до 10 мг+14 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью (см. разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания» и «Особые указания»)

Престанс® Н противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»).

У пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести (КК 30-60 мл/мин) рекомендованная начальная доза - 2,5 мг+3,5 мг через день. У пациентов с отсутствием адекватного контроля АД доза 2,5 мг+3,5 мг может приниматься один раз в сутки. При недостаточном контроле АД доза может быть увеличена. Рутинное наблюдение за такими пациентами должно включать контроль концентрации креатинина и калия в крови (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Пациенты с печеночной недостаточностью (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»)

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Престанс® Н пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пациенты пожилого возраста (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»)

Установлена эффективность и безопасность препарата Престанс® Н у пациентов пожилого возраста. У пациентов 75 лет и старше при назначении препарата Престанс® Н в дозировке 10 мг+14 мг следует проводить оценку соотношения польза/риск в каждом конкретном случае ввиду ограниченности данных по безопасности. Терапия должна проводиться с учетом функции почек. После начала лечения необходимо контролировать функцию почек прежде чем увеличивать дозу, особенно у пациентов в возрасте 75 лет и старше. Рутинное наблюдение за такими пациентами должно включать контроль концентрации креатинина и калия в крови.

Пациенты детского возраста

В настоящее время нет данных по безопасности и эффективности применения препарата Престанс® Н у детей и подростков.

Побочное действие

Клинические исследования не выявили новых существенных нежелательных явлений при применении комбинированного препарата по сравнению с имеющимися данными по применению отдельных компонентов препарата в виде монотерапии.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось в клинических исследованиях, являются: головокружение, кашель, отёки.

Побочные реакции, о которых сообщалось во время клинических исследований и/или в пострегистрационный период для компонентов препарата Престанс® Н (амлодипин и периндоприл), приведены ниже, так как они могут возникнуть при приеме комбинированного препарата.

Перечень нежелательных явлений

Частота побочных реакций, которые были отмечены в терапии препаратом Престанс® Н, в монотерапии амлодипином и периндоприлом, приведена 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 ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения; неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Престанс® Н	Амлодипин	Периндоприл
Инфекционные и паразитарные заболевания	Ринофарингит	-	Нечасто	Очень редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	-	-	Нечасто*
	Лейкопения/нейтропения (см. раздел «Особые указания»)	-	Очень редко	Очень редко
	Агранулоцитоз / панцитопения (см. раздел «Особые указания»)	-	-	Очень редко
	Тромбоцитопения (см. раздел «Особые указания»)	-	Очень редко	Очень редко
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. раздел «Особые указания»)	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции повышенной чувствительности	-	Очень редко	Нечасто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гиперкалиемия, (см. раздел «Особые указания»)	Нечасто	-	Нечасто *
	Гипергликемия	Нечасто	Очень редко	-
	Гипонатриемия	-	-	Нечасто *
	Гипогликемия (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	-	-	Нечасто *
Нарушения психики	Лабильность настроения (включая тревожность)	-	Нечасто	Нечасто
	Бессонница	-	Нечасто	-
	Депрессия	-	Нечасто	-
	Нарушение сна	-	-	Нечасто
	Спутанность сознания	-	Редко	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение (особенно в начале лечения)	Часто	Часто	Часто

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Престанс® Н	Амлодипин	Периндоприл
	Головная боль (особенно в начале лечения)	-	Часто	Часто
	Сонливость (особенно в начале лечения)	-	Часто	Нечасто *
	Дисгевзия (извращение вкуса)	-	Нечасто	Часто
	Парестезия	-	Нечасто	Часто
	Обморок	-	Нечасто	Нечасто *
	Гипестезия	-	Нечасто	-
	Тремор	-	Нечасто	-
	Гипертонус	-	Очень редко	-
	Периферическая нейропатия	-	Очень редко	-
	Цереброваскулярные нарушения, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»)	-	-	Очень редко
	Экстрапирамидальные нарушения (экстрапирамидальный синдром)	-	Неуточненной частоты	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	-	Часто	Часто
	Дипlopия	-	Часто	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Шум в ушах	-	Нечасто	Часто
	Вертиго	-	-	Часто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	-	Часто	Нечасто *
	Тахикардия	-	-	Нечасто *
	Стенокардия	-	-	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»)	-	Очень редко	Очень редко
	Нарушения ритма сердца (в том числе,	-	Нечасто	Очень редко

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Престанс® Н	Амлодипин	Периндоприл
	(брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)			
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы» крови к коже лица	-	Часто	-
	Артериальная гипотензия (избыточное снижение АД) (и симптомы, связанные с этим)	-	Нечасто	Часто
	Инсульт, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»)	-	-	Очень редко
	Васкулит	-	Очень редко	Нечасто *
	Синдром Рейно	-	-	Неуточненной частоты
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Часто	Нечасто	Часто
	Одышка	-	Часто	Часто
	Бронхоспазм	-	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	-	Очень редко
	Боль в животе	-	Часто	Часто
Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта	Тошнота	-	Часто	Часто
	Рвота	-	Нечасто	Часто
	Диспепсия	-	Часто	Часто
	Диарея	-	Часто	Часто
	Запор	-	Часто	Часто
	Изменение ритма дефекации	-	Часто	-
	Сухость слизистой оболочки полости рта	-	Нечасто	Нечасто
	Гиперплазия десен	-	Очень редко	-
	Панкреатит	-	Очень редко	Очень редко
	Гастрит	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит, желтуха	-	Очень редко	-
	Цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел «Особые указания»)	-	-	Очень редко

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Престанс® Н	Амлодипин	Периндоприл
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь, экзантема	-	Нечасто	Часто
	Кожный зуд	-	Нечасто	Часто
	Гипергидроз	-	Нечасто	Нечасто
	Алопеция	-	Нечасто	-
	Пурпуря	-	Нечасто	-
	Изменение цвета кожи	-	Нечасто	-
	Пемфигоид	-	-	Нечасто *
	Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или горлани (см. раздел «Особые указания»)	-	Очень редко	Нечасто
	Крапивница	-	Нечасто	Нечасто
	Реакции фоточувствительности	-	Очень редко	Нечасто *
	Мультиформная эритема	Нечасто	Очень редко	Очень редко
	Отек Квинке	-	Очень редко	-
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко	-
	Эксфолиативный дерматит	-	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Неуточненной частоты	-
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Обострение псориаза	-	-	Редко
	Боль в спине	-	Нечасто	-
	Боль в суставах (припухлость в области лодыжек)	-	Часто	-
	Спазмы мышц	-	Часто	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Артрит, миалгия	-	Нечасто	Нечасто *
	Нарушение мочеиспускания, никтурия, поллакиурия (учащенное мочеиспускание)	-	Нечасто	-
	Острая почечная недостаточность	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны половых	Нарушение функции почек	-	-	Нечасто
	Эректильная дисфункция	-	Нечасто	Нечасто
	Гинекомастия	-	Нечасто	-

MedDRA Классы и системы органов органов и молочной железы	Нежелательные реакции	Частота		
		Престанс® Н	Амлодипин	Периндоприл
Общие расстройства и симптомы	Периферические отеки	Часто	-	Нечасто *
	Отеки	-	Очень часто	-
	Повышенная утомляемость	Нечасто	Часто	-
	Астения	-	Часто	Часто
	Боль в грудной клетке	-	Нечасто	Нечасто *
	Недомогание	-	Нечасто	Нечасто *
	Боль	-	Нечасто	-
	Лихорадка	-	-	Нечасто
	Увеличение массы тела, снижение массы тела	-	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	-	Очень редко	Редко
	Снижение гемоглобина и гематокрита	-	-	Очень редко
	Падения	-	-	Нечасто *
Травмы, отравления, осложнения после вмешательств				

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

Сообщалось о развитии синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) на фоне применения других ингибиторов АПФ. СНСАДГ можно считать очень редким возможным осложнением, связанным с лечением ингибиторами АПФ, в том числе периндоприлом.

Дополнительная информация по комбинации амлодипин+периндоприл

Клиническое исследование, проводившееся в течение 8 недель, показало, что периферические отеки, известные как побочное действие амлодипина, наблюдались с меньшей частотой у

пациентов, получавших комбинацию амлодипина 2,5 мг+периндоприла 3,5 мг, по сравнению с пациентами, получавшими амлодипин 5 мг в монотерапии (1,6 % и 4,9 % соответственно). В исследовании, проводившемся в течение 6 недель, периферические отеки наблюдались с меньшей частотой у пациентов, получавших комбинацию амлодипина 10 мг+периндоприла 14 мг, по сравнению с пациентами, получавшими амлодипин 10 мг в монотерапии (7,2 % и 12,5 % соответственно).

Передозировка

О случаях передозировки препаратом Престанс® Н не сообщалось.

Амлодипин

Информация о передозировке амлодипина ограничена.

Симптомы: выраженная передозировка может привести к чрезмерной периферической вазодилатации с возможным развитием рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной и возможно длительной системной артериальной гипотензии, в том числе с развитием шока и летального исхода.

Лечение: клинически значимая артериальная гипотензия, вызванная передозировкой амлодипина, требует поддержания функции сердечно-сосудистой и дыхательной системы, повышенное положение конечностей, контроль ОЦК и диуреза. Для нормализации сосудистого тонуса и артериального давления можно использовать сосудосуживающие препараты при условии, что нет противопоказаний к их применению. Для устранения последствий блокады кальциевых каналов возможно внутривенное введение кальция глюконата.

В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка. На здоровых добровольцах было продемонстрировано, что применение активированного угля в течение 2 часов после приема 10 мг амлодипина уменьшает скорость абсорбции амлодипина.

Поскольку амлодипин связывается с белками, гемодиализ неэффективен.

Периндоприл

Данные о передозировке периндоприла ограничены.

Симптомы: значительное снижение АД, шок, водно-электролитные нарушения, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение: внутривенная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида. Следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. Также возможно внутривенное введение катехоламинов. С помощью гемодиализа можно удалить периндоприл из системного кровотока (см. раздел «Особые указания»). При брадикардии, резистентной к терапии, может

потребоваться установка электрокардиостимулятора. Необходим динамический контроль жизненных показателей, концентрации креатинина и электролитов плазмы крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

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

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые препараты могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), нестероидные противовоспалительные препараты (ПНВС), гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или тациримус, триметоприм и ко-тримоксазол (сульфаметоксазол+триметоприм). Одновременное применение препарата Престанс® Н с этими средствами повышает риск развития гиперкалиемии (см. раздел «Особые указания»).

Противопоказанные сочетания лекарственных средств (см. раздел «Противопоказания»)

Алискирен

У пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью возрастает риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения функции почек, повышения частоты развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Экстракорпоральная терапия

Экстракорпоральные методы лечения, ведущие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями такие, как гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (например, полиакрилонитрильных) и афереза липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата, могут приводить к увеличению риска развития тяжелых анафилактоидных реакций (см. раздел «Противопоказания»). Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять гипотензивное средство другой фармакотерапевтической группы.

Валсартан+сакубутрил

Совместное применение периндоприла с комбинацией валсартан+сакубутрил противопоказано, так как подавление активности неприлизина на фоне совместного

применения ингибитора АПФ может увеличить риск развития ангионевротического отека. Применение комбинации валсартан+сакубитрил возможно не ранее, чем через 36 часов после последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан+сакубитрил (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Нерекомендуемые сочетания лекарственных средств (см. раздел «Особые указания»)

Эстрамустин

Одновременное применение эстрамустина с ингибиторами АПФ сопровождается повышенным риском развития ангионевротического отека.

Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), препараты калия

Возможно развитие гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Ингибиторы АПФ не должны применяться одновременно с веществами, повышающими содержание калия в плазме крови, за исключением случаев гипокалиемии.

Сочетание препарата Престанс® Н и указанных выше средств не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержания калия в сыворотке крови. Особенности применения спиронолактона при сердечной недостаточности описаны далее по тексту.

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение препарата Престанс® Н и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль концентрации лития в сыворотке крови (см. раздел «Особые указания»).

Дантролен (внутривенное введение)

У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и внутривенного введения дантролена, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует избегать одновременного приема Престанс® Н, содержащего амлодипин, блокатор «медленных» кальциевых каналов, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Сочетания лекарственных средств, требующие особого внимания

Гипогликемические средства (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь)

Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь) может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект вероятнее всего можно наблюдать в течение первых недель одновременной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен

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

Калийсберегающие диуретики

У пациентов, принимающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии ингибитором АПФ может наблюдаться значительное снижение АД. Риск развития антигипертензивных эффектов можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии препаратом Престанс® Н. При артериальной гипертензии у пациентов с предшествующей терапией диуретиками, которая могла привести к избыточному выведению жидкости и/или солей, диуретики должны быть отменены до начала применения Престанса® Н (при этом калийсберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен).

Функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения Престанс® Н.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 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 менее 40 %, и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно при несоблюдении рекомендаций относительно данной комбинации препаратов.

Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности.

Необходим регулярный контроль концентрации калия и креатинина в крови еженедельно в первый месяц терапии и ежемесячно в последующем.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)

Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение препарата Престанс® Н 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 функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и тщательно контролировать функцию почек, как в начале лечения, так и в процессе лечения.

Рацекадотрил

На фоне приема ингибиторов АПФ (в том числе периндоприла) может наблюдаться развитие ангионевротического отека. Этот риск может повышаться при совместном применении с рацекадотрилом (препаратором, применяемым для лечения острой диареи).

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

При совместном применении с ингибиторами mTOR повышается риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).

Индукторы изофермента цитохрома CYP3A4

При совместном применении известных индукторов изофермента CYP3A4, концентрация амлодипина в плазме крови может варьироваться. Поэтому необходимо контролировать АД и корректировать дозу препарата как во время лечения, так и после совместного применения (в частности, при совместном применении с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (такими как рифампицин, Зверобой продырявленный)).

Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4

Одновременный прием амлодипина и мощных либо умеренных ингибиторов CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, например, эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выражены у пациентов пожилого возраста. В связи с этим может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы Престанс® Н.

Существует повышенный риск развития гипотензии у пациентов, получающих кларитромицин в сочетании с амлодипином. Рекомендовано тщательное наблюдение за пациентами при совместном назначении амлодипина и кларитромицина.

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.

Сочетания лекарственных средств, требующие внимания

Антигипертензивные средства (например, бета-адреноблокаторы) и вазодилататоры

Возможно усиление антигипертензивного эффекта препарата. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

При совместном применении с ингибиторами АПФ возрастает риск возникновения ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы-4 (DPP-IV) глиптином.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии

При совместном приеме с некоторыми средствами для общей анестезии, трициклическими антидепрессантами и нейролептиками возможно усиление антигипертензивного действия.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект препарата Престанс® Н.

Кортикоステроиды, тетракозактид

Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Альфа-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин)

Усиление антигипертензивного действия и повышение риска ортостатической гипотензии.

Амифостин

Возможно усиление антигипертензивного эффекта амлодипина.

Препараты золота

При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла пациентами, получающими внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), были описаны редкие случаи нитритоидных реакций (симптомокомплекс включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию).

Грейпфруты

Одновременный прием Престанс® Н и употребление грейпфрутов или грейпфрутового сока не рекомендуется в связи с возможным повышением биодоступности амлодипина у некоторых пациентов, что, в свою очередь, может привести к усилению эффектов снижения АД.

Такролимус

Существует риск повышения концентрации таクロимуса в плазме крови при совместном применении с амлодипином. Во избежание токсических эффектов таクロимуса при совместном применении этих препаратов требуется контроль концентрации таクロимуса в плазме крови и коррекция его дозы при необходимости.

Циклоспорин

Исследования взаимодействия амлодипина и циклоспорина не проводились у здоровых добровольцев или в других популяциях, за исключением пациентов, перенесших трансплатацию почки, у которых отмечалась вариабельность повышения наименьших концентраций циклоспорина в плазме крови (в среднем от 0 до 40 %). Следует рассмотреть возможность контроля концентрации циклоспорина в плазме крови у пациентов после трансплатации почки при одновременном применении с амлодипином. При необходимости доза циклоспорина должна быть снижена.

Особые указания

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел «Побочное действие»). Это может произойти в любой период терапии. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока симптомы не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, в этом случае немедленно должна быть проведена интенсивная терапия.

При появлении таких симптомов следует немедленно ввести адреналин и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с отеком Квинке в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препарата Престанс® Н (см. раздел «Противопоказания»).

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

устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника (см. раздел «Побочное действие»).

Валсартан+сакубитрил

Совместное применение периндоприла с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил, противопоказано, так как повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Противопоказания»). Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после прекращения приема комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При совместном применении ингибиторов АПФ с другими ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У пациентов, получающих терапию периндоприлом, перед началом лечения ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом) необходимо провести тщательную оценку соотношения риск/польза.

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

При совместном применении с mTOR ингибиторами (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) повышается риск развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся или не сопровождающийся нарушением функции дыхания) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата развивались 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 же пациентов анафилактоидной реакции удавалось

избежать путем временной отмены ингибиторов АПФ, а при случайном или неаккуратном возобновлении лечения реакции могли развиться вновь.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с применением высокопроточных мембран были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно применять мембрану другого типа или применять гипотензивное средство другой фармакотерапевтической группы.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует применять Престанс® Н у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида или при комбинации этих факторов риска, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении Престанса® Н таким пациентам рекомендуется периодически контролировать лейкоциты в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

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

Не следует применять ингибиторы АПФ в сочетании с блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

Первичный альдостеронизм

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

ангиотензиновой системы. Таким образом, использование данного препарата у таких пациентов не рекомендуется.

Беременность

Престанс® Н противопоказан при беременности.

Планирующим беременность следует назначить альтернативное антигипертензивное средство с установленным профилем безопасности для использования во время беременности. При выявлении беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если необходимо, назначить альтернативную антигипертензивную терапию (см. разделы «Противопоказания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Почечная недостаточность

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»).

У пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести (КК 30-60 мл/мин) рекомендованная начальная доза - 2,5 мг+3,5 мг через день (см. раздел «Способ применения и дозы»). У таких пациентов необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови.

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене

терапии. Чаще этот эффект отмечается у пациентов с почечной недостаточностью. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без признаков поражения сосудов почек возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном назначении периндоприла с диуретиком, обычно незначительное и преходящее. Чаще этот эффект отмечается у пациентов с предшествующим нарушением функции почек.

Пациенты с почечной недостаточностью могут принимать амлодипин в стандартных дозах.

Изменения плазменных концентраций амлодипина не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.

Трансплантация почки

Так как данные о применении препарата Престанс® Н у пациентов после трансплантации почки отсутствуют, не рекомендуется назначать Престанс® Н данным пациентам.

Реноваскулярная гипотензия

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 «Противопоказания»). Прием 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.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата Престанс® Н и поместить пациента под медицинское наблюдение (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ и AUC амлодипина увеличивается.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста начинать терапию и увеличивать дозу следует осторожностью. Перед повышением дозы необходимо оценить функциональную активность почек. Поэтому у данных групп пациентов необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови.

Гипертонический криз

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Сердечная недостаточность

Лечение пациентов с сердечной недостаточностью следует проводить с осторожностью.

Престанс® Н необходимо с осторожностью применять у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, поскольку амлодипин может повышать риск развития сердечно-сосудистых событий и смертности.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов без сопутствующих заболеваний. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина (см. разделы «Побочное действие» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У пациентов с повышенным

риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии препаратом Престанс® Н.

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

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

Стеноз аортального и митрального клапанов/гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ следует назначать с осторожностью пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия), а также пациентам с митральным стенозом.

Этнические различия

У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек.

Ингибиторы АПФ, возможно, оказывают менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

Кашель

На фоне терапии препаратом Престанс® Н может возникать сухой кашель. Кашель непродуктивный, длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, подвергающихся обширному хирургическому вмешательству и/или общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, если применяются средства для общей анестезии с гипотензивным действием. Это связано с блокированием периндоприлом образования ангиотензина II на фоне компенсаторного повышения активности ренина. Терапию препаратом Престанс® Н следует прекратить за сутки до хирургического вмешательства. Если развитие артериальной гипотензии связано с

описанным механизмом, следует поддерживать артериальное давление путем увеличения объема циркулирующей крови.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эplerенон, триамтерен, амилорид, или их комбинация), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензина II, ацетилсалициловая кислота (3 г/сутки и более), ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или тацилимус, триметоприм и ко-тримоксазол (сульфаметоксазол+триметоприм). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием препарата Престанс® Н и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты с сахарным диабетом

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители

пищевой соли и пищевые добавки

Не рекомендуется одновременное назначение препарата Престанс® Н и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Вспомогательные вещества

Из-за наличия лактозы в составе препарата не следует назначать препарат пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбией.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований по изучению влияния препарата Престанс® Н на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами не проводилось.

Амлодипин и периндоприл могут оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами. В случаях, когда у пациента отмечается головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, слабость или тошнота, способность управлять автотранспортом или другими механизмами может быть снижена.

Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Престанс® Н, особенно в начале лечения.

Форма выпуска

Таблетки, 2,5 мг + 3,5 мг, 5 мг + 7 мг, 10 мг + 14 мг.

По 29 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону по 29 или 30 таблеток с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров:

Таблетки 2,5 мг+3,5 мг, 5 мг + 7 мг:

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

По 3 флакона по 30 таблеток с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Таблетки 10 мг + 14 мг:

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

По 2 флакона по 30 таблеток с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Регистрационное удостоверение выдано: «Лаборатории Сервье», Франция

Произведено:

ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

108828, г. Москва, поселение Краснопахорское, д. Софьино, стр. 1/1

Тел.: (495) 225-8010; факс: (495) 225-8011

По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье»:

125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

На инструкции, вложенной в пачку, дополнительно указывается латиницей логотип «Лаборатории Сервье».

Старший специалист по регистрации
лекарственных средств



Прощито, пронумеровано и
скреплено печатью 22
листа(ов).

Старший специалист по
регистрации

Мороз Е.С. Мороз Е.С.
«25» 12 20 года

