

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

Периндоприл – ВЕРТЕКС, 4 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: периндоприл.

Каждая таблетка содержит 4 мг периндоприла (в виде эрбумина).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской.

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

Лекарственный препарат Периндоприл – ВЕРТЕКС показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- артериальная гипертензия (в монотерапии и в составе комбинированной терапии);
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС): снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС;
- профилактика повторного инсульта (в составе комплексной терапии с индапамидом) у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе (инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу).

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Препарат назначают 1 раз в сутки.

При выборе дозы следует учитывать особенности клинической ситуации (см. раздел 4.4) и степень снижения артериального давления (АД) на фоне проводимой терапии. Для обеспечения режима дозирования препарата в дозе 2 мг рекомендуется применять препараты периндоприла с другой дозировкой: таблетки 2 мг или 1/2 таблетки 4 мг с риской.

Артериальная гипертензия

Периндоприл можно применять как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг 1 раз в сутки.

У пациентов с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (особенно при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или снижении содержания электролитов плазмы крови, декомпенсации 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 мг 1 раз в сутки. При неэффективности терапии в течение месяца доза может быть увеличена до 8 мг 1 раз в сутки, при хорошей переносимости предыдущей дозы.

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

Рекомендуется по возможности прекратить прием диуретиков за 2-3 дня до предполагаемого начала терапии препаратом Периндоприл – ВЕРТЕКС. При невозможности отменить диуретики начальная доза препарата должна составлять 2 мг. При этом необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в плазме крови. В последующем, при необходимости, доза препарата может быть увеличена. При необходимости прием диуретиков можно возобновить.

У пациентов пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2 мг в сутки. При необходимости через месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 4 мг в сутки, а затем до максимальной дозы – 8 мг в сутки с учетом состояния функции почек.

Максимальная суточная доза составляет 8 мг.

ХСН

Лечение пациентов с ХСН в комбинации с некалийсберегающими диуретиками и/или дигоксином и/или бета-адреноблокаторами, рекомендуется начинать под тщательным медицинским наблюдением, назначая препарат в начальной дозе 2 мг 1 раз в сутки, утром.

В последующем, в зависимости от переносимости и терапевтического ответа, через 2 недели после начала терапии доза препарата может быть увеличена до 4 мг 1 раз в сутки.

Лечение должно быть начато под тщательным медицинским наблюдением у пациентов с

тяжелой ХСН (IV функциональный класс по классификации NYHA), а также у других пациентов из группы высокого риска (нарушение функции почек и тенденцией к нарушению электролитного баланса крови, сопутствующая терапия диуретиками и/или сосудорасширяющими лекарственными препаратами).

У пациентов с высоким риском развития симптоматической артериальной гипотензии, например, со сниженным содержанием электролитов при наличии или без гипонатриемии, с гиповолемией или с интенсивной терапией диуретиками, перед началом приема препарата, 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.

Стабильная ИБС: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или после коронарной реваскуляризации

У пациентов со стабильным течением ИБС терапию следует начинать с дозы 4 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем суточная доза может быть увеличена до 8 мг 1 раз в сутки при хорошей переносимости и с учетом состояния функции почек.

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

Профилактика повторного инсульта (в составе комплексной терапии с индапамидом) у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе (инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу)

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе терапию следует начинать с дозы 2 мг 1 раз в сутки в течение первых двух недель, затем, повышая дозу до 4 мг в течение последующих двух недель до применения индапамида. Терапию следует начинать в любое время (от двух недель до нескольких лет) после перенесенного инсульта или транзиторного нарушения мозгового кровообращения.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью дозу препарата следует подбирать с учетом КК, при этом суточная доза не должна превышать 8 мг.

КК (мл/час)	Рекомендуемая доза
более или равен 60	4 мг/сутки
более 30 и менее 60	2 мг/сутки
более 15 и менее 30	2 мг через день
пациенты на гемодиализе (менее 15)	2 мг в день диализа

Диализный клиренс периндоприлата – 70 мл/мин, препарат следует принимать после проведения сеанса диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы периндоприла не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Периндоприл – ВЕРТЕКС у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Периндоприл – ВЕРТЕКС противопоказан у детей в возрасте от 0 до 18 лет.

Способ применения

Внутрь, перед едой, предпочтительно утром.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к периндоприлу или к другим ингибиторам АПФ, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ (см. раздел 4.4);
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- одновременное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел 4.5);
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. разделы 4.3, 4.5);
- экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями;

- выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки;
- совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.4 и 4.5).

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 Периндоприл – ВЕРТЕКС следует оценить преимущества и риск до продолжения терапии.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью ренин-зависимой гипертензии (см. разделы 4.5 и 4.8). Симптоматическая артериальная гипотензия

может наблюдаться у пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, вне зависимости от наличия почечной недостаточности. Этот более вероятно у пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени, как реакция на прием «петлевых» диуретиков в высоких дозах, гипонатриемию или функциональную почечную недостаточность. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови в начале терапии и при подборе дозы лекарственного препарата Периндоприл – ВЕРТЕКС (см. разделы 4.2 и 4.8).

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

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

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

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

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) начальную дозу лекарственного препарата Периндоприл – ВЕРТЕКС выбирают в зависимости от значения КК (см. раздел 4.2) и затем в зависимости от терапевтического эффекта. Для таких пациентов необходим регулярный контроль концентрации креатинина и содержания калия в плазме крови (см. раздел 4.8).

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

У пациентов с *двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии*

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

Лечение таких пациентов начинают под тщательным медицинским наблюдением с применением низких доз препарата и дальнейшим адекватным подбором доз. Следует временно прекратить лечение диуретиками и проводить регулярный контроль содержания калия и концентрации 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 Периндоприл – ВЕРТЕКС 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 Периндоприл – ВЕРТЕКС у пациентов после трансплантации почки отсутствуют.

Реноваскулярная гипертензия

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

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях и в любом

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

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

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

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе, как изолированный симптом, или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника (см. раздел 4.8).

Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил

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

Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего 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).

Анафилактикоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

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

Анафилактикоидные реакции при проведении десенсибилизации

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

Нарушения функции печени

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

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной

ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при сочетании этих факторов риска, особенно при наличии исходного нарушения функции почек

У некоторых пациентов возникали тяжёлые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении лекарственного препарата Периндоприл – ВЕРТЕКС таким пациентам рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Этнические различия

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, лекарственный препарат Периндоприл – ВЕРТЕКС 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 прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в крови (например, гепарин, ко-тримоксазол (фиксированная комбинация сульфаметоксазола и триметоприма)). Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих

диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным, нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием лекарственного препарата Периндоприл – ВЕРТЕКС и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в плазме крови (см. раздел 4.5).

Пациенты с сахарным диабетом

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

Препараты лития

Совместное применение лекарственного препарата Периндоприл – ВЕРТЕКС 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.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Периндоприл – ВЕРТЕКС содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных 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, АРА II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарины, иммунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), лекарственные препараты, содержащие триметоприм, в том числе фиксированную комбинацию триметоприма и сульфаметоксазола (Ко-тримоксазол). Сочетание этих лекарственных препаратов повышает риск развития 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 ЛПНП с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактических реакций (см. раздел 4.3). Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или применения другого класса антигипертензивных препаратов.

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 отека. Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего сакубитрил + валсартан, возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинированного лекарственного препарата, содержащего 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 одновременном 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 содержания лития в плазме крови (см. раздел 4.4).

Совместное применение, которое требует особой осторожности

Гипогликемические средства (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь)

По результатам эпидемиологических исследований применение ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для 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, уменьшить дозу гипотензивных препаратов.

Калийнесберегающие диуретики

У пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии ингибитором АПФ может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития

которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

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

При применении диуретиков в случае ХСН ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийсберегающего 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 в сутки 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 развития 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 содержание 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 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 плазме крови, особенно у пациентов со сниженной до начала лечения функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, и рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как

в начале, так и в процессе лечения.

Рацекадотрил

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

Гипотензивные препараты и вазодилататоры

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

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

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

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

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

Симпатомиметики

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 Периндоприл – ВЕРТЕКС противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3).

В настоящий момент нет неопровержимых эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности. Однако нельзя исключить небольшое увеличение риска возникновения нарушений развития плода. При планировании беременности, если терапия ингибитором АПФ считается необходимой, следует перейти на применение других антигипертензивных препаратов с установленным профилем безопасности для применения в период беременности. При диагностированной беременности, следует немедленно прекратить 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 оксификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II и/или III триместрах 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 Периндоприл – ВЕРТЕКС 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 ($< 1/10000$); неутонченной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Таблица 1. 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 врожденной недостаточностью глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы	Очень редко
	Тромбоцитопения	Очень редко
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	Нечасто*
	Гиперкалиемию, 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
	Ангioneвротический 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 работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: 8 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Код АТХ: C09AA04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

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

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту – периндоприлату. Другие метаболиты препарата 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 его применения отмечается снижение как систолического, так и диастолического артериального давления (АД) в положении «лежа» и положении «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 периндоприла достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов. Через 24 часа после приема внутрь наблюдается выраженное (порядка 87 - 100 %) остаточное ингибирование АПФ.

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

Прекращение лечения не сопровождается развитием эффекта «рикошета».

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

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

Сердечная недостаточность

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку. У пациентов с ХСН, получавших периндоприл, было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- повышение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса.

Исследование 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 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

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и достигает максимальной концентрации ($C_{\max}$) в плазме крови в течение 1 часа. Период полувыведения ($T_{1/2}$) периндоприла из плазмы крови составляет 1 час. Было показано, что зависимость между дозой периндоприла и концентрацией его в плазме крови имеет линейный характер.

Распределение

Объем распределения свободного периндоприлата составляет 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови (в основном с АПФ) составляет 20 % и носит дозозависимый характер.

Биотрансформация

Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27 % от общего количества абсорбированного периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита – периндоприлата. Помимо периндоприлата, образуются еще 5 метаболитов, не

обладающих фармакологической активностью. $C_{\max}$ периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема внутрь.

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

Элиминация

Периндоприлат выводится почками. Конечный $T_{1/2}$ свободной фракции составляет приблизительно 17 часов, а равновесное состояние в плазме крови достигается в течение 4 суток.

Почечная недостаточность

У пациентов с хронической почечной недостаточностью выведение периндоприла замедленно. У пациентов с почечной недостаточностью дозу подбирают с учетом степени нарушения функции почек (клиренса креатинина (КК)).

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Печеночная недостаточность

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

ХСН

У пациентов с ХСН выведение периндоприла замедленно.

Лица пожилого возраста

У лиц пожилого возраста выведение периндоприла замедленно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Магния оксид тяжелый

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10, 15 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой.

30 таблеток в банке из полиэтилена низкого давления, укупоренной крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления.

1 или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток, 2 контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток, 1 контурная ячейковая упаковка по 30 таблеток или одна банка вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Периндоприл – ВЕРТЕКС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.