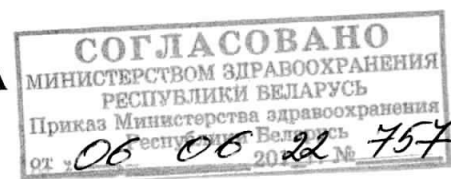


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРИЛАМ



1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Прилам, таблетки, 2 мг

Прилам, таблетки, 4 мг

Прилам, таблетки, 8 мг

Международное непатентованное наименование: периндоприл / perindopril

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество:

Прилам, таблетки, 2 мг:

Каждая таблетка содержит 2 мг периндоприла трет-бутиламина.

Прилам, таблетки, 4 мг:

Каждая таблетка содержит 4 мг периндоприла трет-бутиламина.

Прилам, таблетки, 8 мг:

Каждая таблетка содержит 8 мг периндоприла трет-бутиламина.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Описание:

Прилам, таблетки, 2 мг:

Белая круглая двояковыпуклая таблетка с выдавленной надписью «2» на одной стороне.

Прилам, таблетки, 4 мг:

Белая круглая двояковыпуклая таблетка с насечкой на одной стороне и выдавленной надписью «4» на другой стороне. Таблетка делится на две равные части.

Прилам, таблетки, 8 мг:

Белая круглая двояковыпуклая таблетка с выдавленной надписью «8» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Лечение артериальной гипертензии.
- Лечение сердечной недостаточности с клиническими проявлениями.
- Стабильная ишемическая болезнь сердца: снижение риска сердечных осложнений у пациентов с инфарктом миокарда и/или реваскуляризацией в анамнезе.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат рекомендуется принимать один раз в день утром, перед едой с достаточным количеством жидкости (например, воды).

Доза подбирается индивидуально в зависимости от профиля пациента и ответа артериального давления на лечение.

Артериальная гипертензия

Периндоприла трет-бутиламин может применяться в виде монотерапии или в комбинации с другими классами антигипертензивных препаратов (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Рекомендованной начальной дозой является 4 мг один раз в сутки утром.

У пациентов со значительной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (в частности, при реноваскулярной гипертензии, дефиците соли и/или объема циркулирующей крови, сердечной декомпенсации или тяжелой артериальной гипертензии) после приема первой дозы препарата может отмечаться чрезмерное падение артериального давления. Для таких пациентов рекомендуемой начальной дозой является 2 мг и в начале лечения необходим медицинский контроль.

Через месяц доза может быть увеличена до 8 мг один раз в сутки.

В начале терапии периндоприла трет-бутиламином может отмечаться симптоматическая гипотензия; она с большей вероятностью развивается у пациентов, одновременно получающих диуретики.

Следовательно, таким пациентам рекомендуется соблюдать осторожность в связи с возможным дефицитом соли и объема жидкости. При возможности диуретики следует отменить за 2-3 дня до начала лечения периндоприла трет-бутиламином (см. раздел 4.4).

У пациентов с артериальной гипертензией, которым нельзя отменять диуретики, лечение периндоприла трет-бутиламином следует начинать с дозы 2 мг. Необходимо контролировать состояние функции почек и уровень сывороточного калия. Последующая дозировка периндоприла трет-бутиламина должна корректироваться в зависимости от ответа уровня артериального давления на лечение. При необходимости терапия диуретиками может быть возобновлена.

У пожилых пациентов лечение следует начинать с дозы 2 мг, которая через месяц может быть постепенно повышена до 4 мг, а затем, при необходимости, - до 8 мг в зависимости от функционального состояния почек (смотри таблицу ниже).

Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями

Рекомендуется, чтобы назначение периндоприла трет-бутиламина (как правило, в сочетании с некалийсберегающим диуретиком и/или дигоксином, и/или бета-блокатором) сопровождалось тщательным медицинским наблюдением при начальной дозе 2 мг утром. При хорошей переносимости, не менее чем через 2 недели, эта доза может быть повышена до 4 мг один раз в день. Подбор дозы должен быть основан на клиническом ответе пациента.

Начало лечения пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и пациентов из группы высокого риска (нарушение функции почек и склонность к электролитным нарушениям, сопутствующий прием диуретиков и/или вазодилататоров) следует проводить под наблюдением медперсонала.

У пациентов с высоким риском симптоматической гипотензии, например, у пациентов с дефицитом соли, независимо от наличия гипонатриемии, пациентов с симптоматической гиповолемией или пациентов, получающих мощную диуретическую терапию, следует по возможности корректировать эти состояния до назначения периндоприла трет-бутиламина. Как до, так и во время лечения периндоприла трет-бутиламином следует тщательно контролировать артериальное давление, функциональное состояние почек и уровни калия сыворотки.

Стабильная ишемическая болезнь сердца

В течение первых двух недель назначают 4 мг периндоприла трет-бутиламина один раз в сутки, после чего дозу увеличивают до 8 мг один раз в сутки при условии нормального функционирования почек и хорошей переносимости дозы в 4 мг.

Пожилым пациентам назначают 2 мг один раз в день в течение первой недели, затем 4 мг один раз в день в течение следующей недели и только потом увеличивают дозу до 8 мг в сутки, если это позволяет функциональное состояние почек (смотри Таблицу 1: коррекция дозировки при нарушении функции почек). Дозу можно повышать только при хорошей переносимости более низких доз.

Коррекция дозы при нарушении функции почек

Дозу для пациентов с нарушенной функцией почек рассчитывают исходя из показателя клиренса креатинина, как показано в Таблице 1.

Таблица 1: коррекция дозы при нарушении функции почек

клиренс креатинина (Cl_{CR}) (мл/мин)	рекомендованная доза
$Cl_{CR} \geq 60$	4 мг в сутки
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 мг в сутки
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 мг через день
Пациенты, находящиеся на лечении гемодиализом*, $Cl_{CR} < 15$	2 мг в день диализа

* Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин. Пациентам, находящимся на лечении гемодиализом, следует принимать препарат после сеанса диализа.

Коррекция дозы при нарушении функции печени

Пациентам с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется.

Дети и подростки

Периндоприла трет-бутиламин не показан детям и подросткам в связи с недостатком данных по безопасности и эффективности

Способ применения

Препарат предназначен для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к периндоприлу, вспомогательным веществам препарата или другим иАПФ;
- ангионевротический отек, связанный с назначением иАПФ, в анамнезе;
- наследственный или идиопатический ангиоотек (НАО);
- беременность;
- грудное вскармливание;
- одновременное применение иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²);
- совместное применение с комбинацией сакубитрил/валсартан. Прием периндоприла допустим не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрил/валсартана;
- экстракорпоральная гемокоррекция, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями;
- выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Если в течение первого месяца лечения периндоприлом случится приступ нестабильной стенокардии, то перед продолжением лечения следует произвести тщательную оценку соотношения польза/риск.

Гипотензия

иАПФ могут вызвать падение артериального давления. У пациентов с артериальной гипертензией при отсутствии осложнений редко отмечается симптоматическая гипотензия. С большей вероятностью она возникает у пациентов с гиповолемией, например, вследствие терапии диуретиками, ограничения соли в диете, диализа, диареи или рвоты, или у пациентов с тяжелой ренинзависимой артериальной гипертензией. Симптоматическая гипотензия наблюдалась у пациентов, страдающих симптоматической сердечной недостаточностью независимо от наличия почечной недостаточности. Она чаще отмечалась у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности, что связано с применением высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемией или нарушением функции почек. Пациентам с повышенным риском симптоматической гипотензии следует тщательно подобрать дозу и в начале терапии назначить медицинское наблюдение. Это же касается пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярным заболеванием, у которых чрезмерное падение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или цереброваскулярной катастрофе.

При развитии гипотензии пациента следует уложить на спину и, в случае необходимости, назначить внутривенное введение физиологического раствора. Преходящий гипотензивный ответ не является противопоказанием к назначению последующих доз, которые можно принимать после увеличения артериального давления вследствие восполнения объема.

У некоторых пациентов с застойной сердечной недостаточностью при нормальном или пониженном артериальном давлении периндоприла трет-бутиламин может вызывать

дополнительное снижение системного артериального давления. Этот эффект является ожидаемым и обычно не служит причиной для прекращения лечения. Если гипотензия становится симптоматической, может потребоваться снижение дозы или отмена периндоприла трет-бутиламина.

Стеноз аортального и митрального клапанов /гипертрофическая кардиомиопатия

Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприла трет-бутиламин необходимо с осторожностью назначать пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выносящего тракта левого желудочка, например, стенозом аорты или гипертрофической кардиомиопатией.

Нарушение функционального состояния почек

При почечной недостаточности (клиренс креатинина <60 мл/мин) начальная доза периндоприла подбирается в зависимости от клиренса креатинина, а затем в зависимости от отзыва почек пациента на лечение. Таким пациентам показан постоянный контроль уровней калия и креатинина.

У пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности гипотензия после начала терапии иАПФ может приводить к некоторому дальнейшему ухудшению функции почек. В такой ситуации описано развитие острой почечной недостаточности, которая, как правило, является обратимой.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки при лечении иАПФ наблюдалось повышение мочевины крови и креатинина сыворотки, обычно обратимое при прекращении терапии. Наибольшая вероятность этого имеется у пациентов с почечной недостаточностью. Повышенный риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности имеется также при реноваскулярной гипертензии. У этих пациентов лечение должно начинаться с низких доз и осторожного титрования дозы под тщательным медицинским наблюдением. Поскольку лечение диуретиками может усугубить ситуацию, его следует отменить, а в первые недели терапии периндоприла трет-бутиламином контролировать функциональное состояние почек.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без явного заболевания почечных сосудов наблюдалось повышенное содержание мочевины крови и креатинина сыворотки, обычно незначительное и транзиторное, особенно при совместном назначении периндоприла трет-бутиламина и диуретика. Это чаще происходит у пациентов с уже имеющимся нарушением функционального состояния почек. Может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика и/или периндоприла трет-бутиламина.

Следует избегать совместного применения иАПФ, включая периндоприл, или БРА II с алискиреном у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин).

Пациенты, находящиеся на лечении гемодиализом

У пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных диализных мембран и одновременно получающих иАПФ, описаны анафилактоидные реакции. У таких пациентов необходимо применение другого типа диализных мембран или другого класса антигипертензивных средств.

Трансплантация почки

Опыт относительно применения периндоприла трет-бутиламина у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

Вазоренальная гипертензия

При лечении ингибиторами АПФ пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной функционирующей почки существует повышенный риск развития гипотензии и почечной недостаточности. Лечение диуретиками может быть способствующим фактором. Потеря почечной функции может происходить даже при незначительных изменениях креатинина сыворотки в том числе и у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Гиперчувствительность/ангиоотек

У пациентов, получавших лечение иАПФ, включая периндоприла трет-бутиламин, имеются редкие описания ангионевротического отека (ангиотека) лица, конечностей, губ, слизистых

оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани. Ангиоотек может развиться в любой момент терапии и требует немедленной отмены периндоприла трет-бутиламина, а также наблюдения пациента до полного разрешения возникших симптомов. Если отечность ограничена лицом и губами, общее состояние обычно восстанавливается без лечения, хотя для ослабления симптомов могут оказаться полезными антигистаминные средства.

Ангиоотек, связанный с отеком гортани, может оказаться фатальным. Вовлечение языка, голосовой щели или гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, в связи с чем требуется неотложная помощь. Она может включать назначение адреналина и/или поддержание проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под пристальным медицинским наблюдением до полного и стойкого разрешения симптомов.

иАПФ чаще вызывают развитие ангиотека у пациентов с черным цветом кожи.

Пациенты с ангиотеком в анамнезе, не связанным с лечением иАПФ, имеют повышенный риск развития ангиотека при назначении иАПФ.

Одновременное применение иАПФ с комбинацией сакубитрил/валсартан

Совместный прием иАПФ с комбинацией сакубитрил/валсартан противопоказан из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом/валсартаном допустимо начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Лечение периндоприлом допустимо начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана.

Одновременное применение с рацекадотрилом, mTOR-ингибиторами или вилдаглиптином

Совместный прием иАПФ и рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и вилдаглиптина, может приводить к повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка, с или без нарушения дыхания). Следует проявлять осторожность при назначении пациентам, уже принимающим иАПФ, рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и вилдаглиптина.

Анафилактические реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

Редко у пациентов, получающих иАПФ во время афереза ЛПНП с использованием сульфата декстрана, отмечались опасные для жизни анафилактические реакции. Этих реакций избегали путем временной отмены иАПФ перед каждым сеансом афереза.

Анафилактические реакции во время десенсибилизации

У пациентов, получавших иАПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, яда перепончатокрылых), отмечались анафилактические реакции. У таких пациентов анафилактических реакций избегали путем временной отмены иАПФ, но они вновь появлялись при произвольной повторной провокации.

Печеночная недостаточность

Редко прием иАПФ связан с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует до фульминантного печеночного некроза и (иногда) смерти. Механизм этого синдрома неясен. Пациенты, получающие иАПФ, у которых развилась желтуха или значительно повысились показатели печеночных ферментов, должны прекратить прием иАПФ и находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

У пациентов, получающих иАПФ, сообщается о развитии нейтропии/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и без других осложняющих факторов нейтропения отмечается редко. У пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G-6-PDH) сообщается о спорадическом развитии гемолитической анемии. Периндоприл следует крайне осторожно применять у пациентов с коллагеновым сосудистым заболеванием, при сопутствующей иммуносупрессивной терапии, лечении аллопурином или прокаинамидом или при комбинации этих осложняющих факторов, особенно при уже существующем нарушении функционального состояния почек. У некоторых из них развивались серьезные инфекции, в некоторых случаях не отвечающие на интенсивную антибактериальную терапию. При

применении периндоприла у таких пациентов рекомендуется периодический контроль количества лейкоцитов в крови, а пациенты должны быть проинструктированы на предмет информирования о любом признаке инфекции.

Раса

иАПФ чаще вызывают ангиоотек у пациентов с черным цветом кожи.

Как и другие иАПФ, периндоприл может быть менее эффективен в снижении артериального давления у лиц с черным цветом кожи, возможно, в связи с более высокой распространенностью низкоренинового состояния у страдающих артериальной гипертензией людей этой расы.

Кашель

При применении иАПФ описан кашель. Характерно, что кашель является непродуктивным, постоянным и проходит после прекращения лечения. Кашель, вызванный иАПФ, следует учитывать при дифференциальном диагнозе кашля.

Операция/анестезия

У пациентов, подвергающихся обширным хирургическим вмешательствам или во время анестезии средствами, вызывающими гипотензию, периндоприла трет-бутиламин может блокировать вторичное образование ангиотензина II вследствие компенсаторного высвобождения ренина. Лечение следует отменять за день до операции. Если развивается гипотензия и предполагается, что она связана с этим механизмом, ее можно корректировать восполнением объема.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, получающих лечение иАПФ (включая периндоприл), наблюдается повышение уровня калия сыворотки. К пациентам с риском развития гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, нарушенной функцией почек, возрастом старше 70 лет, неконтролируемым сахарным диабетом, интеркуррентными заболеваниями, в частности дегидратацией, острой сердечной декомпенсацией, метаболическим ацидозом и пациенты, параллельно применяющие калийсберегающие диуретики (напр., спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), добавки калия или содержащие калий заменители соли, или пациенты, принимающие другие лекарственные средства, связанные с повышением калия сыворотки (например, гепарин, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол и, особенно, антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина).

У пациентов, принимающих калийсберегающие диуретики, добавки калия и калийсодержащие солезаменители, особенно на фоне нарушения почечной функции, может значительно повыситься содержание калия в сыворотке. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, а иногда и смертельные аритмии. При сопутствующем применении вышеупомянутых средств необходимо соблюдать осторожность и часто контролировать уровни калия в сыворотке крови.

Интестинальный отек

В редких случаях сообщалось об интестинальном ангиоотеке у пациентов, получавших лечение иАПФ. У этих пациентов наблюдалась боль в животе (с или без тошноты и рвоты); в нескольких случаях не было предшествующего отека лица и уровень С-1 ингибитора был в норме. Ангиоотек был диагностирован при абдоминальном КТ-сканировании, или ультразвуковом обследовании, или во время операции. Симптомы прекращались после отмены иАПФ. Интестинальный ангиоотек должен быть включен в дифференциальную диагностику у пациентов, принимающих иАПФ и испытывающие боль в животе.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Двойная блокада РААС системы ассоциируется с повышенным риском развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией. Двойная блокада РААС с применением иАПФ, БРА II, или алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

Проведение двойной блокады РААС под тщательным наблюдением специалиста и обязательным мониторингом функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления, возможно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при непереносимости антагонистов альдостерона (спиронолактона), у которых наблюдается персистирование симптомов хронической сердечной недостаточности, несмотря на проведение иной адекватной терапии.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не реагируют на антигипертензивные препараты, действующие посредством ингибирования системы ренин-ангиотензин. Поэтому использование периндоприла для лечения таких пациентов не рекомендуется.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, получающих инсулин или противодиабетические средства для приема внутрь, в течение первого месяца лечения иАПФ следует тщательно контролировать уровень гликемии.

Препараты лития

В целом не рекомендуется комбинация периндоприла с препаратами лития.

Калийсберегающие диуретики, пищевые добавки калия или калийсодержащие заменители соли

В целом, комбинация периндоприла с калийсберегающими диуретиками, добавками калия и заменителями соли, содержащими калий, не рекомендуется.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Диуретики

В начале лечения иАПФ у пациентов, получающих лечение диуретиками (особенно при дефиците объема и/или соли), может отмечаться чрезмерное снижение артериального давления. Вероятность гипотензивных эффектов может быть уменьшена отменой диуретиков, повышением объема жидкости или потребления соли до начала терапии низкими и постепенно нарастающими дозами периндоприла.

На фоне лечения сердечной недостаточности диуретиками назначение иАПФ следует начинать с очень малых доз, возможно после снижения дозы петлевых диуретиков.

Во всех случаях следует контролировать функцию почек (уровень креатинина) в течение первых нескольких недель лечения иАПФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

Существует риск развития потенциально летальной гиперкалиемии при совместном применении низких доз иАПФ с эплереноном или спиронолактоном в дозах от 12,5 мг до 50 мг в день, особенно в случае неконтролируемого приема данной комбинации на фоне предшествующей терапии иАПФ и петлевыми диуретиками сердечной недостаточности II-IV класса (NYHA) с фракцией выброса <40%.

Перед началом комбинированной терапии необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности.

Тщательный мониторинг уровня калия и креатинина в сыворотке крови рекомендован в первый месяц лечения еженедельно и ежемесячно в дальнейшем.

Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные средства или терапевтические классы повышают частоту возникновения гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, иАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарины, иммуносупрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм. При совместном применении с периндоприлом эти лекарственные средства повышают риск возникновения гиперкалиемии.

Экстракорпоральная гемокоррекция

Экстракорпоральная гемокоррекция приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, например, диализ или гемофильтрация с использованием

некоторых типов высокопоточных мембран (например, полиакрилонитрильных мембран) и аферез ЛПНП с использованием сульфата декстрана повышают риск развития серьезных анафилактических реакций. Если требуется подобное лечение, следует рассмотреть возможность использования диализной мембраны другого типа или антигипертензивного агента другого класса.

Сакубитрил/валсартан

Совместный прием периндоприла с комбинацией сакубитрил/валсартан противопоказан т.к. сопутствующее ингибирование неприлизина и АПФ повышает риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом/валсартаном допустимо начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Лечение периндоприлом допустимо начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана.

Рацекадотрил

Известно, что иАПФ (например, периндоприл) вызывают ангионевротический отек. Этот риск может быть повышен при использовании одновременно с рацекадотрилом (лекарственный препарат, применяемый против острой диареи).

mTOR-ингибиторы (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

Пациенты, принимающие сопутствующую терапию mTOR-ингибиторами, могут подвергаться повышенному риску ангиодистрофии.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

Пациенты, принимающие одновременно ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), могут подвергаться повышенному риску гиперкалиемии (см. раздел 4.4).

Эстрамустин

Существует повышенный риск возникновения ангионевротического отека (ангиоэдемы) при совместном применении эстрамустина и периндоприла.

Калийсберегающие диуретики, пищевые добавки калия или калийсодержащие заменители соли

При совместном применении с периндоприлом может возникать гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно в сочетании с нарушением почечной функции.

Несмотря на то, что калий сыворотки обычно остается в пределах нормальных значений, у некоторых пациентов, получающих лечение периндоприлом, может развиваться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), добавки калия или содержащие калий заменители соли могут приводить к значительному увеличению сывороточного калия, поэтому комбинация периндоприла с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Если сопутствующее применение показано, то лечение данными препаратами должно проводиться с осторожностью и сопровождаться частым контролем калия сыворотки.

Препараты лития

При сопутствующем назначении препаратов лития и иАПФ описано обратимое повышение концентрации лития сыворотки и его токсичности. Одновременное назначение диуретиков тиазидного ряда может повысить токсичность лития и увеличить уже имеющийся риск токсичности лития при приеме с иАПФ. Применение периндоприла с препаратами лития не рекомендуется, но, если доказана необходимость этой комбинации, следует тщательно контролировать уровни лития сыворотки.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая аспирин ≥ 3 г/сутки

Назначение НПВП может уменьшить антигипертензивное действие иАПФ. Кроме того, НПВП и иАПФ оказывают аддитивный эффект на увеличение калия сыворотки и могут приводить к ухудшению функции почек. Эти эффекты обычно обратимы. Редко отмечается острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, например, у лиц пожилого возраста или пациентов с дегидратацией. Необходимо в достаточной мере восполнить водный объем в организме и, после начала такой комбинированной терапии, а также на фоне ее проведения, рассмотреть возможность

контроля функции почек.

Антигипертензивные средства и вазодилататоры

Совместное применение этих средств может повышать гипотензивный эффект периндоприла. Одновременное применение нитроглицерина, других нитратов и вазодилататоров может ещё в большей степени снижать артериальное давление.

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

Совместное применение с иАПФ повышает риск возникновения ангионевротического отека, вследствие снижения глиптином активности дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV).

Противодиабетические средства

Согласно эпидемиологическим исследованиям сопутствующее назначение иАПФ и противодиабетических лекарственных средств (инсулины, гипергликемические средства для приема внутрь) может усилить эффект снижения глюкозы крови с риском развития гипогликемии. Это явление более вероятно в первые недели комбинированного лечения у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен

Усиление антигипертензивного эффекта. Необходим контроль артериального давления и функции почек, а при необходимости – коррекция дозы антигипертензивного средства.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, бета-блокаторы, нитраты

Периндоприл может назначаться совместно с ацетилсалициловой кислотой (применяемой в качестве тромболитического средства), тромболитиками, бета-блокаторами и/или нитратами.

Трициклические антидепрессанты /антипсихотические средства/анестетики

Одновременное применение ряда лекарственных препаратов для анестезии, трициклических антидепрессантов и антипсихотических средств с иАПФ может приводить к дополнительному снижению артериального давления.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивное действие иАПФ.

Антациды

Антациды могут снижать биодоступность периндоприла.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

На основе имеющихся данных, двойная блокада РААС с применением иАПФ, БРА II или алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

У пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²) одновременное применение алискирена с иАПФ или БРА II противопоказано.

В отдельных случаях, когда совместное применением иАПФ и БРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления.

Золото:

В редких случаях отмечались нитритоидные реакции (симптомы, включающие приливы крови к лицу, тошноту, рвоту и гипотензию) при одновременном применении с инъекциями золота (натрий ауротиомалат) иАПФ, включая периндоприл.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение иАПФ беременными может вызвать заболевание или гибель плода или новорожденного. В медицинской литературе описано несколько десятков подобных случаев. Применение иАПФ во втором и третьем триместрах беременности сопровождалось отрицательным воздействием на плод и новорожденного, включая гипотензию, гипоплазию черепа новорожденного, анурию, обратимую или необратимую почечную недостаточность и смерть.

Также сообщалось об олигогидрамнионе, по-видимому, вследствие снижения функции почек плода; это осложнение может приводить к контрактурам конечностей плода, деформации лицевых костей черепа и гипоплазии легких. Сообщалось о рождении раньше срока, а также о задержке внутриутробного развития и открытом артериальном протоке, хотя и не ясно, были ли они результатом воздействия иАПФ. Кроме того, использование иАПФ во время первого триместра беременности связано с потенциально высоким риском врожденных дефектов.

Как только установлен факт беременности необходимо как можно скорее отменить иАПФ, а также на регулярной основе следует проводить мониторинг развития плода. Женщины, планирующие беременность, не должны применять иАПФ (включая периндоприл). Женщины детородного возраста должны быть осведомлены о потенциальном риске, а назначать им иАПФ (включая периндоприл) следует только после тщательного консультирования и учета индивидуальных рисков и пользы.

Грудное вскармливание

Ввиду отсутствия информации применение периндоприла во время грудного вскармливания, не рекомендуется, предпочтительными являются альтернативные методы лечения с лучшими установленными профилями безопасности во время грудного вскармливания, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного ребенка.

Фертильность

Влияния на репродуктивную функцию или фертильность не было выявлено.

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

Исследования по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились.

Однако при управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать, что иногда может отмечаться головокружение или усталость.

4.8. Нежелательные реакции

Перечень нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций классифицируется следующим образом: 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 ($< 1/10000$), неизвестно (частота не может быть рассчитана по имеющимся данным).

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности периндоприла соответствует профилю безопасности ингибиторов АПФ.

К наиболее частым нежелательным явлениям, о которых сообщалось в клинических исследованиях и которые наблюдались при приеме периндоприла, относятся: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, дисгевзия, диспепсия, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные судороги и астения.

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы:

*нечасто**: эозинофилия

очень редко: снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз или панцитопения.

У пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы описаны случаи гемолитической анемии.

Эндокринные нарушения:

редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)

Нарушения метаболизма и питания:

*нечасто**: гипогликемия, гиперкалиемия (обратимая после прекращения лечения), гипонатриемия

Психические нарушения:

*нечасто**: нарушения настроения, нарушения сна, депрессия

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головная боль, головокружение, парестезия

*нечасто**: сонливость, обморок

очень редко: спутанность сознания

Нарушения со стороны органа зрения:

часто: нечеткость зрения

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

часто: звон в ушах

Нарушения со стороны сердца:

*нечасто**: ощущение сердцебиения, тахикардия

очень редко: аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда, возможно связанный с чрезмерной гипотензией у пациентов с высоким риском (см. раздел 4.4)

Нарушения со стороны сосудов:

часто: гипотензия и эффекты, связанные с гипотензией

*нечасто**: васкулит

*редко**: приливы

очень редко: инсульт, возможно связанный с чрезмерной гипотензией у пациентов с высоким риском (см. раздел 4.4)

неизвестно: феномен Рейно

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто: кашель, одышка

нечасто: бронхоспазм

очень редко: эозинофильная пневмония, ринит

Желудочно-кишечные нарушения:

часто: тошнота, рвота, боль в животе, дисгевзия, диспепсия, диарея, запор

нечасто: сухость во рту

очень редко: панкреатит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень редко: гепатит, цитолитический или холестатический (см. раздел 4.4)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто: сыпь, зуд

нечасто: крапивница (см. раздел 4.4), ангиоотек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел 4.4), гипергидроз, реакции фоточувствительности*, пузырчатка неакантолитическая*

редко: обострение псориаза

очень редко: мультиформная эритема

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

часто: мышечные судороги

*нечасто**: артралгия, миалгия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто: почечная недостаточность

*редко**: острая почечная недостаточность, анурия/олигурия

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто: эректильная дисфункция

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто: астения

*нечасто**: боль в груди, недомогание, периферический отек, лихорадка

Лабораторные и инструментальные данные

*нечасто**: повышение мочевины крови и креатинина плазмы

редко: повышение ферментов печени и билирубина сыворотки

Травмы, интоксикации и осложнения процедур

*нечасто**: падение

*Для нежелательных явлений, о которых сообщалось в спонтанных отчетах, частота рассчитана на основе клинических испытаний.

Клинические испытания

Во время проведения исследования EUROPA отбирались только тяжелые неблагоприятные явления. Они были отмечены у 16 (0,3%) из 6122 пациентов, принимавших периндоприл, и 12 (0,2%) из 6107 пациентов, принимавших плацебо. У шести из принимавших периндоприл пациентов наблюдалась гипотензия, у трех – ангиоотек и у одного – внезапная остановка сердца. Число пациентов, принимавших периндоприл и требовавших отмены препарата в связи с кашлем, гипотензией или непереносимостью периндоприла по другой причине, было выше по сравнению с числом пациентов, принимавших плацебо: 6,0% (n=366) и 2,1% (n=129) соответственно.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения для него непрерывного мониторинга соотношения «польза/риск». Специалистам здравоохранения предлагается сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Сообщения о любых нежелательных реакциях при применении лекарственного препарата Прилам могут быть направлены в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: с использованием формы извещения о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by, по электронной почте rcpl@rceth.by или по адресу: Товарищеский пер. 2а, г. Минск, 220037, Республика Беларусь, тел/факс 242-00-29.

4.9. Передозировка

Данные по передозировке у людей ограничены.

Симптомами передозировки иАПФ являются гипотензия, циркуляторный шок, электролитный дисбаланс, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, сердцебиение, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

Передозировку рекомендуется лечить внутривенным введением физиологического солевого раствора. При гипотензии пациента следует уложить горизонтально. Можно сделать инфузии ангиотензина II и/или ввести внутривенно катехоламины, если таковые имеются в наличии. Периндоприл может удаляться из общего кровотока с помощью гемодиализа. При резистентной к терапии брадикардии показана установка искусственного водителя сердечного ритма. Следует непрерывно контролировать основные жизненные функции, электролиты сыворотки и концентрации креатинина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, простые.

Код АТХ: C09AA04.

Механизм действия

Периндоприл является ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), преобразующего ангиотензин I в ангиотензин II. Превращающий фермент, или киназа, является экзопептидазой, которая преобразовывает ангиотензин I в вазоконстриктор ангиотензин II, а также вызывает разрушение вазодилатора брадикинина до неактивного гептапептида. Ингибирование АПФ приводит к снижению содержания ангиотензина II в плазме, что ведет к повышенной активности ренина (путем подавления отрицательной обратной связи высвобождения ренина) и снижению секреции альдостерона. Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, ингибирование АПФ также приводит к повышенной активности

циркулирующих и местных калликреин-кининовых систем, а также к активации простагландиновой системы. Возможно, этот механизм способствует гипотензивному действию ингибиторов АПФ (иАПФ) и частично ответственен за ряд их побочных эффектов (например, кашель).

Периндоприл оказывает действие через свой активный метаболит – периндоприлат. Другие метаболиты не показали подавления активности АПФ *in vitro*.

Артериальная гипертензия

Периндоприл действует при артериальной гипертензии любой степени: легкой, умеренной, тяжелой; наблюдается снижение систолического и диастолического артериального давления, как в положении лежа, так и в вертикальном положении.

Периндоприл уменьшает периферическое сосудистое сопротивление, приводя к снижению артериального давления. В результате улучшается периферический кровоток без влияния на частоту сердечных сокращений.

Как правило, повышается почечный кровоток, в то время как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) обычно остается неизменной.

После приема разовой дозы антигипертензивная активность максимальна между 4 и 6 часами и сохраняется на протяжении не менее 24 часов: плато действия составляет приблизительно 87-100% от пикового.

Снижение артериального давления происходит быстро. У отвечающих на лечение пациентов нормализация артериального давления достигается в течение месяца и сохраняется без возникновения тахифилаксии.

Прекращение лечения не приводит к эффекту отмены.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

У человека подтверждены вазодилатирующие свойства периндоприла. Он улучшает эластичность крупных артерий и уменьшает отношение толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда в мелких артериях.

Дополнительная терапия тиазидным диуретиком приводит к синергизму препаратов. Комбинация ингибитора АПФ и тиазида также снижает риск гипокалиемии, вызванной лечением диуретиками.

Сердечная недостаточность

Периндоприла трет-бутиламин облегчает работу сердца путем снижения пред- и постнагрузки.

Исследования у пациентов с сердечной недостаточностью продемонстрировали:

- уменьшение давления наполнения левого и правого желудочков;
- снижение общего периферического сопротивления сосудов;
- повышение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса.

В сравнительных исследованиях первое назначение 2 мг периндоприла трет-бутиламина пациентам со слабой или умеренной сердечной недостаточностью не было связано со сколько-нибудь значительным снижением артериального давления по сравнению с плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание

После приема внутрь происходит быстрое всасывание периндоприла, его пиковая концентрация достигается в течение 1 часа. Биодоступность составляет 65-70%.

Около 20% общего количества абсорбированного периндоприла превращается в его активный метаболит – периндоприлат. Кроме активного периндоприлата у периндоприла имеется ещё пять неактивных метаболитов. Период полувыведения периндоприла из плазмы равен 1 часу.

Пиковая плазменная концентрация периндоприлата достигается в течение 3-4 часов.

Поскольку прием с пищей снижает превращение в периндоприлат (и, следовательно, биодоступность) периндоприла трет-бутиламин следует назначать внутрь один раз в день утром, перед едой.

Распределение

Объем распределения составляет приблизительно 0,2 л/кг для несвязанного периндоприлата. Связывание с белком является слабым (связывание периндоприлата с ангиотензин-превращающим ферментом составляет менее 30%), но зависит от концентрации.

Элиминация

Периндоприлат выводится с мочой, а период полувыведения несвязанной фракции составляет приблизительно 3-5 часов. Диссоциация периндоприлата, связанного с ангиотензин-превращающим ферментом, приводит к «эффективному» периоду полувыведения в 25 часов, что поддерживает равновесное состояние в течение 4 дней.

После повторного назначения накопление периндоприла не наблюдается.

Особые группы пациентов

Выведение периндоприлата снижено у лиц пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью.

При почечной недостаточности желательно подбирать дозу в зависимости от степени ухудшения функционального состояния почек (клиренса креатинина).

Клиренс периндоприлата при диализе составляет 70 мл/мин.

Кинетика периндоприла изменяется у пациентов с циррозом печени: печеночный клиренс исходной молекулы снижен наполовину. Однако количество образующегося периндоприлата не уменьшается, и поэтому коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4)

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях хронической токсичности при пероральном приеме, проведенных на крысах и обезьянах, почка была органом-мишенью с обратимым повреждением.

В исследованиях *in vitro* или *in vivo* мутагенности не наблюдалось.

Исследования репродуктивной токсичности на крысах, мышах, кроликах и обезьянах не выявили признаков прямой эмбриотоксичности или тератогенности. Тем не менее было показано, что ингибиторы АПФ, как класс, вызывают неблагоприятные эффекты на поздней стадии развития плода у грызунов (нарушение функции почек, увеличение частоты гибели плода и постнатальной смертности).

Фертильность не была нарушена ни у самцов, ни у самок крыс.

В длительных исследованиях на крысах и мышах канцерогенности не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гидроксипропилбетадекс,
целлюлоза микрокристаллическая,
силикатированная микрокристаллическая целлюлоза,
калия полакрилин,
кремния диоксид,
кремния диоксид коллоидный безводный,
магния стеарат.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности

2 года.

Не использовать после окончания срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30°C.

6.5. Характер и содержимое упаковки

По 10 таблеток в блистере из алюминиевой фольги, по 3 блистера в картонной пачке вместе с листком-вкладышем.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Оставшийся неиспользованным лекарственный препарат и отходы упаковки следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

6.7 Условия отпуска

Отпускается по рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Сандоз Фармасьютикалз д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения.

Производитель:

Лек д.д., Тримлини 2Д, Лендава, Словения.

Представитель держателя регистрационного удостоверения в Республике Беларусь:

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалз д. д.» (Словения) в Республике Беларусь, 220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, 3, помещение 49.
тел. +375 (17) 370 16 20, drugsafety.cis@novartis.com.