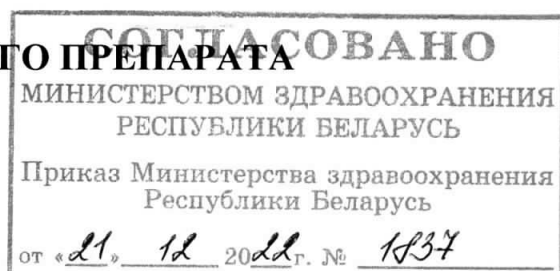


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ПЕРИНДОПРИЛ-МИК, 2 мг, капсулы

ПЕРИНДОПРИЛ-МИК, 4 мг, капсулы

ПЕРИНДОПРИЛ-МИК, 8 мг, капсулы



Международное непатентованное наименование: Периндоприл/Perindopril

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВПериндоприл-МИК, 2 мг, капсулы

Одна капсула содержит:

действующее вещество: периндоприла трет-бутиламин – 2 мг (что соответствует периндоприлу – 1,669 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат.

Периндоприл-МИК, 4 мг, капсулы

Одна капсула содержит:

действующее вещество: периндоприла трет-бутиламин – 4 мг (что соответствует периндоприлу – 3,338 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат.

Периндоприл-МИК, 8 мг, капсулы

Одна капсула содержит:

действующее вещество: периндоприла трет-бутиламин – 8 мг (что соответствует периндоприлу – 6,676 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Периндоприл, 2 мг, 8 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами белого цвета.

Периндоприл, 4 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета.

Содержимое капсул – белый или почти белый порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Периндоприл-МИК показан к применению у взрослых для лечения:

- артериальной гипертензии;
- сердечной недостаточности с клиническими проявлениями;
- стабильной ишемической болезни сердца для снижения риска сердечных приступов у пациентов с инфарктом миокарда и/или реваскуляризацией в анамнезе.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от профиля пациента (см. раздел 4.4) и реакции артериального давления.

Артериальная гипертензия

Периндоприл можно использовать в монотерапии или в комбинации с другими классами гипотензивной терапии (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг 1 раз в сутки утром.

Пациенты с сильно активированной системой ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) (в частности, реноваскулярная гипертензия, солевое и/или объемное истощение, сердечная декомпенсация или тяжелая гипертензия) могут испытывать чрезмерное падение артериального давления после приема начальной дозы. Таким пациентам рекомендуется начальная доза 2 мг 1 раз в сутки, и начало лечения должно проходить под наблюдением врача.

В начале терапии периндоприлом возможно развитие гипотензии с клиническими проявлениями. Это более вероятно у пациентов, которые одновременно получают диуретики. Таким пациентам рекомендуется принимать лекарственный препарат осторожно из-за возможного снижения объема циркулирующей крови и/или дефицита электролитов.

Если возможно, прием диуретика следует прекратить за 2–3 дня до начала терапии периндоприлом (см. раздел 4.4).

У пациентов с артериальной гипертензией, у которых нельзя отменить диуретик, терапию периндоприлом следует начинать с дозы 2 мг. Следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. Последующую дозировку препарата следует корректировать в соответствии с реакцией артериального давления. При необходимости терапию диуретиками можно возобновить.

Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями

Периндоприл нередко сочетают с назначением диуретиков, не сохраняющих калий, и/или дигоксином, и/или бета-блокаторами. В подобных случаях лекарственный препарат следует принимать под тщательным медицинским наблюдением с рекомендуемой начальной дозой 2 мг 1 раз в сутки, принимаемой утром. Эта доза может быть увеличена через 2 недели до 4 мг

1175 Б-2018

1 раз в сутки при хорошей переносимости. Коррекция дозы должна основываться на клинической реакции отдельного пациента.

При тяжелой сердечной недостаточности и у других пациентов, относящихся к группе высокого риска (пациенты с нарушением функции почек и склонностью к электролитным нарушениям, пациенты, получающие одновременное лечение диуретиками и/или лечение сосудорасширяющими препаратами), лечение следует начинать под тщательным наблюдением (см. раздел 4.4).

Пациентам с высоким риском симптоматической гипотензии, например, пациентам с дефицитом соли с гипонатриемией или без нее, пациентам с гиповолемией или пациентам, получавшим активную терапию диуретиками, следует по возможности скорректировать эти состояния до начала терапии периндоприлом. Артериальное давление, функцию почек и уровень калия в сыворотке крови следует тщательно контролировать как до, так и во время лечения периндоприлом (см. раздел 4.4).

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Периндоприл следует принимать в дозе 4 мг 1 раз в сутки в течение двух недель, затем увеличивать до 8 мг 1 раз в сутки, в зависимости от функции почек и при условии хорошей переносимости дозы 4 мг.

Пациенты пожилого возраста должны получать 2 мг 1 раз в сутки в течение одной недели, затем 4 мг 1 раз в сутки на следующей неделе, прежде чем увеличивать дозу до 8 мг 1 раз в сутки в зависимости от функции почек (см. Таблицу 1 «Коррекция дозы при почечной недостаточности»). Дозу следует увеличивать только в том случае, если предыдущая более низкая доза переносится хорошо.

Особые группы пациентов

Дети

Не рекомендуется принимать детям и подросткам младше 18 лет. Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Нет данных (см. раздел 5.1).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2 мг 1 раз в сутки, которую через месяц можно постепенно увеличивать до 4 мг 1 раз в сутки, а затем до 8 мг 1 раз в сутки, если необходимо, в зависимости от функции почек.

Пациенты с нарушениями функции почек

Дозировка для пациентов с почечной недостаточностью должна основываться на клиренсе креатинина, как показано в Таблице 1 ниже:

Таблица 1. Коррекция дозы при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (мл/мин), (Cl_{cr})	Рекомендуемая доза
$Cl_{cr} \geq 60$	4 мг в сутки
$30 < Cl_{cr} < 60$	2 мг в сутки

1175 Б-2018

СОГЛАСОВАНО

$15 < Cl_{cr} < 30$	2 мг через сутки
Пациенты, находящиеся на гемодиализе*	
$Cl_{cr} < 15$	2 мг в сутки (в день диализа)

*Клиренс периндоприлата при диализе составляет 70 мл/мин. Пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны получать эту дозу после гемодиализа.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Способ применения

Внутрь, перорально.

Периндоприл рекомендуется принимать 1 раз в сутки утром перед едой с достаточным количеством жидкости (например, воды).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, или к любому другому ингибитору АПФ.
- Отек Квинке в анамнезе, связанный с предыдущей терапией ингибиторами АПФ (см. раздел 4.4).
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Одновременный прием периндоприла с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Одновременное применение с сакубитрилом и валсартаном (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Экстракорпоральное лечение, приводящее к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5).
- Значительный двусторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Если эпизод нестабильной стенокардии (выраженный или нет) возникает в течение первого месяца лечения периндоприлом, перед продолжением лечения следует провести тщательную оценку соотношения польза/риск.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызвать падение артериального давления. Симптоматическая гипотензия редко встречается у пациентов с неосложненной гипертензией и чаще возникает у пациентов, которые были истощены, например, из-за терапии диуретиками, ограничения потребления соли, диализа, диареи или рвоты, или у пациентов с тяжелой ренин-зависимой гипертензией (см. разделы 4.5 и 4.8). У пациентов с

1175 Б-2018

СОГЛАСОВАНО

симптоматической сердечной недостаточностью, с сопутствующей почечной недостаточностью или без нее, наблюдалась симптоматическая гипотензия. Это наиболее вероятно у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности, что отражается в применении высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемии или функциональной почечной недостаточности. Пациентам с повышенным риском наступления гипотензии с клиническими проявлениями в начале терапии и во время коррекции дозы следует проводить тщательный мониторинг (см. разделы 4.2 и 4.8). Подобного подхода следует также придерживаться при лечении пациентов, страдающих ишемией или цереброваскулярными заболеваниями, у которых резкая гипотензия может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При возникновении артериальной гипотензии пациента следует уложить в горизонтальное положение и при необходимости назначить внутривенную инфузию изотонического физиологического раствора. Быстротекущий гипотензивный ответ не является противопоказанием к продолжению лечения, которое обычно можно без осложнений восстановить после повышения артериального давления в связи с увеличением объема циркулирующей крови. У некоторых пациентов с застойной сердечной недостаточностью и нормальным или пониженным артериальным давлением лечение периндоприлом может приводить к дополнительному снижению системного артериального давления. Этот эффект является ожидаемым и обычно не является причиной для прекращения лечения. При наступлении клинических проявлений гипотензии может понадобиться уменьшить дозу или прекратить прием периндоприла.

Аортальный стеноз / митральный стеноз / гипертрофическая кардиомиопатия

Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл следует с осторожностью назначать пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией оттока левого желудочка, например, стенозом аорты или гипертрофической кардиомиопатией.

Нарушение функции почек

В случае нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) < 60 мл/мин) начальная доза периндоприла должна быть скорректирована в соответствии с клиренсом креатинина пациента (см. раздел 4.2), а затем в зависимости от реакции пациента на лечение. Обычно таким пациентам проводят контроль уровня калия и креатинина в плановом порядке.

У пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью гипотензия после начала терапии ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. В подобной ситуации была описана острая почечная недостаточность, которая обычно имела необратимый характер.

У некоторых пациентов со стенозом одной или двух почечных артерий, получавших лечение ингибиторами АПФ, наблюдалось повышение уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке, обычно имело обратимый

характер после прекращения терапии. Это особенно вероятно у пациентов с почечной недостаточностью. Если присутствует реноваскулярная гипертензия, также повышается риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением с низких доз с последующим осторожным подбором доз. Поскольку лечение диуретиками может быть благоприятным фактором развития вышеуказанных явлений, в первые недели лечения периндоприлом диуретики следует отменить, контролируя при этом функцию почек.

У некоторых пациентов с гипертензией без видимого нарушения сосудов почек отмечалось повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно оно носило незначительный и преходящий характер, особенно при комбинированном приеме периндоприла и диуретика. Это наиболее вероятно у пациентов, уже страдающих нарушением функции почек. В этом случае может потребоваться уменьшение дозировки и/или прекращение приема диуретика и/или периндоприла.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

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

Трансплантация почки

Опыта применения периндоприла у пациентов с недавно проведенной трансплантацией почки нет.

Реноваскулярная гипертензия

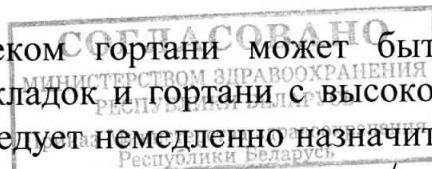
Существует повышенный риск гипотензии и почечной недостаточности, когда пациенты со стенозом одной или двух почечных артерий получают лечение ингибиторами АПФ (см. раздел 4.3). Диуретики могут усугублять это состояние. Снижение функции почек может проявляться только незначительными изменениями концентрации в сыворотке, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Гиперчувствительность / ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани редко регистрировался у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая периндоприл (см. раздел 4.8). Это может произойти в любой момент во время терапии.

В таких случаях следует незамедлительно прекратить прием периндоприла и начать соответствующий мониторинг состояния и продолжать его до полного исчезновения симптомов. В тех случаях, когда наблюдался отек только лица и губ, он обычно исчезал без лечения, хотя для облегчения симптомов применяли антигистаминные препараты.

11756-2018



Ангионевротический отек в сочетании с отеком гортани может быть фатальным. В случае отека языка, голосовых складок и гортани с высокой вероятностью обструкции дыхательных путей следует немедленно назначить неотложную терапию. Это может включать введение адреналина и/или поддержание проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с терапией ингибиторами АПФ, могут подвергаться повышенному риску ангионевротического отека при приеме ингибитора АПФ (см. раздел 4.3).

В редких случаях сообщалось об интестинальном отеке у пациентов, получавших ингибиторы АПФ. Эти пациенты жаловались на боль в животе (с тошнотой или рвотой, или без них); в некоторых случаях предшествующего ангионевротического отека лица не было, и уровни С-1 эстераз были нормальными. Ангионевротический отек был диагностирован с помощью процедур, включая компьютерную томографию брюшной полости, УЗИ или во время операции, и симптомы исчезли после прекращения приема ингибитора АПФ. Интестинальный ангиоотек следует включать в дифференциальный диагноз у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ и испытывающих боль в животе.

Одновременное применение с сакубитрилом и валсартаном противопоказано из-за повышения риска ангионевротического отека (см. раздел 4.3). Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом и валсартаном должен составлять не менее 36 часов. При прекращении лечения сакубитрилом и валсартаном между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения периндоприлом должно пройти не менее 36 часов (см. разделы 4.3 и 4.5). Одновременное применение других ингибиторов нейтральной эндопептидазы, NEP (например, рацекадотрилом), и ингибиторов АПФ также может повысить риск ангионевротического отека (см. раздел 4.5). В этой связи необходимо тщательно взвесить соотношение пользы и риска перед назначением ингибиторов NEP (например, рацекодтрила) пациентам, принимающим периндоприл.

Пациенты, одновременно принимающие ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), могут быть подвержены повышенному риску ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся респираторными нарушениями или без них) (см. раздел 4.5).

Анафилактоидные реакции при аферезе липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях пациенты, получающие ингибиторы АПФ во время афереза ЛПНП с декстран-сульфатом, испытывают опасные для жизни анафилактоидные реакции. Таких реакций можно избежать путем

1175Б-2018



временного прекращения терапии ингибиторами АПФ перед каждым аферезом.

Анафилактические реакции при десенсибилизации

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, к яду перепончатокрылых: ос, пчел и других насекомых), развивались анафилактоидные реакции. У одних и тех же пациентов этих реакций удавалось избежать путем временной отмены ингибитора АПФ, но они вновь наступали в случае неосторожного приема препарата.

Нарушение функции печени

В редких случаях ингибиторы АПФ были связаны с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует до фульминантного некроза печени и иногда смерти. Механизм этого синдрома не выяснен. Пациенты, получающие ингибиторы АПФ, у которых развивается желтуха или заметное повышение уровня печеночных ферментов, должны прекратить прием ингибитора АПФ и пройти тщательное медицинское наблюдение (см. раздел 4.8).

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

Сообщалось о нейтропении, агранулоцитозе, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получавших ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и без других осложняющих факторов нейтропения возникает редко.

Периндоприл следует применять с особой осторожностью пациентам с коллагенозно-сосудистыми заболеваниями, проходящим лечение аллопурином или прокаинамидом, или тем, у кого присутствуют все эти осложняющие факторы, в особенности, при уже имеющихся нарушениях функции почек. У некоторых из этих пациентов развились серьезные инфекции, которые в некоторых случаях не поддавались интенсивной терапии антибиотиками. Если периндоприл применяется у таких пациентов, рекомендуется периодический мониторинг количества лейкоцитов, и пациенты должны быть проинструктированы сообщать о любых признаках инфекции (например, боли в горле, лихорадке).

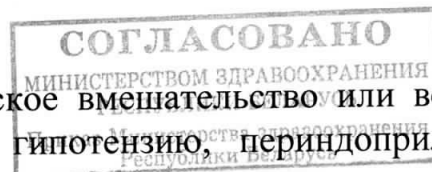
Расовая принадлежность

Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у представителей негроидной расы, по сравнению с пациентами других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, гипотензивная эффективность периндоприла у пациентов негроидной расы может быть ниже, чем у пациентов других рас. Возможно, причина этого состоит в том, что гипертензия у пациентов негроидной расы чаще проходит на фоне низкого содержания ренина.

Кашель

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

1175 Б-2018



Оперативное вмешательство / анестезия

У пациентов, перенесших серьезное хирургическое вмешательство или во время анестезии препаратами, вызывающими гипотензию, периндоприл может блокировать образование ангиотензина II вследствие компенсаторного высвобождения ренина. Лечение следует прекратить за день до операции. При развитии гипотензии, связанной с этим механизмом, ее можно корректировать с помощью инфузионной терапии.

Гиперкалиемия

Повышение уровня калия в сыворотке крови наблюдалось у некоторых пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая периндоприл. Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. Эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные явления, в частности обезвоживание, острую сердечную декомпенсацию, метаболический ацидоз и одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), добавки калия или заменители калийсодержащих солей, или прием других препаратов, связанных с повышением уровня калия в сыворотке (например, гепарин).

Применение добавок калия, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей соли, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, иногда с летальным исходом, аритмии. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, следует контролировать уровень калия в сыворотке и функцию почек. Если одновременное применение вышеупомянутых препаратов считается целесообразным, их следует использовать с осторожностью и с постоянным контролем уровня калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные антидиабетические препараты или инсулин, следует тщательно контролировать уровень гликемии в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ (см. раздел 4.5).

Препараты лития

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

1175 Б-2018

Калийсберегающие диуретики, препараты калия и заменители соли, содержащие калий



Комбинация периндоприла и калийсберегающих диуретиков, препаратов калия и заменителей соли с содержанием калия, как правило, не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные о том, что одновременный прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если терапия двойной блокадой считается абсолютно необходимой, ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при частом тщательном мониторинге функции почек, электролитов и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует принимать одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не реагируют на гипертензивные препараты, действующие путем ингибирования РААС. Поэтому использование этого продукта не рекомендуется.

Беременность

Ингибиторы АПФ не следует назначать во время беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не считается необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипертензивные препараты, которые имеют установленный профиль безопасности для использования во время беременности. Если беременность диагностирована, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

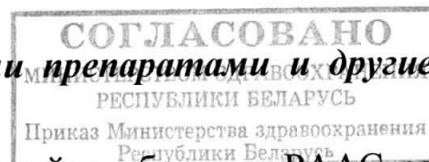
Вспомогательные вещества

Периндоприл-МИК содержит лактозы моногидрат, поэтому пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

В состав Периндоприл-МИК, капсулы 4 мг входят красители, которые могут вызвать аллергические реакции.

Дети

Не рекомендуется применять детям и подросткам младше 18 лет.



4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные клинических испытаний показали, что двойная блокада РААС за счет комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой нежелательных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и другое снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением одного вещества, действующего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

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

Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3)

- *Алискирен*: у пациентов с диабетом или с нарушением функции почек увеличивается риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.
- *Экстракорпоральные методы лечения*: экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с применением мембран с высокой ультрафильтрационной активностью (например, полиакрилонитрильными мембранами) и аферез ЛПНП с применением декстрана сульфата, из-за повышенного риска тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3). Если такое лечение требуется, следует рассмотреть возможность использования диализной мембраны другого типа или другого класса гипертензивных препаратов.
- *Сакубитрил и валсартан*: применение периндоприла одновременно с сакубитрилом и валсартаном противопоказано, поскольку одновременное угнетение неприлизина и АПФ повышает риск ангионевротического отека. Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом и валсартаном должен составлять не менее 36 часов. Между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения периндоприлом должно пройти не менее 36 часов (см. раздел 4.3 и 4.4).

Одновременное применение не рекомендуется

- *Алискирен*: у пациентов без сахарного диабета или почечной недостаточности, повышается риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения функции почек, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

1175 Б-2018

СОГЛАСОВАНО

- *Комбинированная терапия ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина*: в литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней комбинированная терапия с ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов соотносится с более высокой частотой развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с приемом одного лекарственного препарата, воздействующего на РААС. Двойная блокада (например, путем комбинирования ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться отдельными случаями и сопровождаться тщательным мониторингом функции почек, уровня калия и артериального давления.

- *Эстрамустин*: повышенный риск нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек (ангиоотек).

- *Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), соли калия*: гиперкалиемия (потенциально с летальным исходом), особенно в сочетании с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемический эффект). Комбинация периндоприла с вышеперечисленными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4). Если одновременное применение все же показано, их следует принимать с осторожностью и с частым контролем уровня калия в сыворотке крови.

Информация о применении *спиронолактона* при сердечной недостаточности приводится в разделе «Одновременное применение требует особой осторожности».

- *Препараты лития*: при комбинированном приеме лития и ингибиторов АПФ имелись случаи обратимого увеличения концентрации лития в сыворотке и случаи токсичности. Использование периндоприла с литием не рекомендуется, но, если комбинация окажется необходимой, следует провести тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке (см. раздел 4.4).

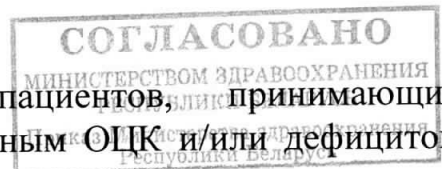
- *Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)*: одновременное применение ко-тримоксазола повышает риск гиперкалиемии (см. раздел 4.4).

Одновременное применение требует особой осторожности

- *Противодиабетические препараты (инсулины, пероральные гипогликемические препараты)*: эпидемиологические исследования показали, что одновременный прием ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулинов, пероральных гипогликемических препаратов) может вызывать усиленный эффект снижения уровня глюкозы в крови с риском гипогликемии. Это явление оказалось более вероятным в течение первых недель комбинированного лечения и у пациентов с почечной недостаточностью.

- *Баклофен*: повышение антигипертензивного эффекта. Мониторинг артериального давления и, при необходимости, коррекция антигипертензивной дозы лекарственного препарата.

1175 Б-2018



- *Калийнесберегающие диуретики:* у пациентов, принимающих диуретики, и особенно у пациентов с пониженным ОЦК и/или дефицитом солей, может наблюдаться значительное снижение артериального давления после начала терапии ингибитором АПФ. Возможность гипотензивных эффектов может быть уменьшена путем отмены диуретика, повышением ОЦК или потребления соли до начала терапии периндоприлом, начиная с низких доз с последующим постепенным увеличением.

При артериальной гипертензии, когда предыдущая терапия диуретиками могла вызвать дефицит соли / понижение ОЦК, либо лечение диуретиками должно быть прекращено до начала приема ингибитора АПФ с последующим введением калийнесберегающего диуретика, либо прием ингибитора АПФ необходимо начать с низкой дозировки с ее последующим увеличением.

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

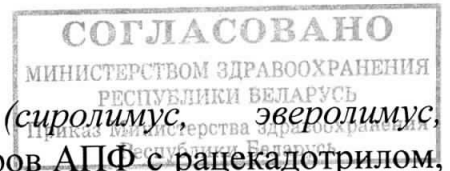
Во всех случаях следует контролировать функцию почек (уровень креатинина) в течение первых нескольких недель терапии ингибиторами АПФ.

- *Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон):* при приеме эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг/сутки до 50 мг/сутки и низких доз ингибиторов АПФ при лечении сердечной недостаточности II–IV класса (по классификации NYHA) с фракцией выброса < 40 % с предшествующей терапией ингибиторами АПФ и петлевыми диуретиками, существует риск гиперкалиемии с потенциальным летальным исходом, особенно в случае несоблюдения рекомендаций по назначению данной комбинации лекарственных препаратов.

Перед назначением данной комбинации лекарственных препаратов, следует убедиться в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности у пациента. В течение первого месяца терапии 1 раз в неделю, а затем ежемесячно рекомендуется проводить мониторинг калиемии и креатинемии.

- *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/день):* применение НПВП (т.е. ацетилсалициловая кислота при дозах с противовоспалительным эффектом, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) может снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Комбинированное применение ингибиторов АПФ и НПВП может привести к повышенному риску ухудшения функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность, и к повышению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже нарушенной функцией почек. Комбинированный прием этих препаратов следует назначить с осторожностью, особенно пожилым пациентам. Следует следить за адекватной гидратацией организма пациентов. В начале комбинированной терапии, а также периодически, во время терапии, следует проводить мониторинг функции почек.

11756-2018



- *Рацекадотрил, ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус)*: одновременный прием ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR может привести к повышенному риску ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Одновременное применение требует осторожности

- *Гипотензивные препараты и сосудорасширяющие препараты*: одновременный прием этих препаратов может усилить гипотензивный эффект периндоприла. Одновременный прием с нитроглицерином и другими нитратами или другими сосудорасширяющими препаратами может еще больше снизить артериальное давление.

- *Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)*: у пациентов, принимающих ингибитор АПФ, повышается риск развития ангионевротического отека вследствие снижения активности дипептидилпептидазы IV, связанного с приемом глиптина.

- *Трициклические антидепрессанты / нейролептики / анестетики*: одновременный прием некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления (см. раздел 4.4).

- *Симпатомиметики*: симпатомиметики могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

- *Препараты золота*: при назначении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла пациентам, получающим инъекционные препараты золота (ауротиомалат натрия), были отмечены нитратоподобные реакции (гиперемия кожи лица, тошнота, рвота, артериальная гипотензия).

4.6. Фертильность, беременность и кормление грудью

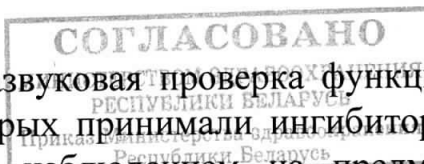
Беременность

Не рекомендуется использовать ингибиторы АПФ в течение первого триместра беременности (см. раздел 4.4). Использование ингибиторов АПФ противопоказано во 2 и 3 триместрах беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные, свидетельствующие о риске тератогенного воздействия ингибиторов АПФ в первом триместре беременности, не были убедительными, однако, небольшое увеличение риска не может быть исключено. Если продолжение терапии артериальной гипертензии считается необходимым, пациентов, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные антигипертензивные препараты, которые имеют установленный профиль безопасности для использования во время беременности. Если беременность диагностирована, лечение ингибиторами АПФ должно быть немедленно прекращено, и, при необходимости, должна быть начата альтернативная терапия.

Известно, что лечение ингибиторами АПФ во время второго и третьего триместров сопровождается фетотоксичностью (снижение функции почек, маловодие, задержка оксификации черепа), а также токсичностью для новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если воздействие ингибиторов АПФ произошло со второго

1175 Б-2018



триместра беременности, рекомендуется ультразвуковая проверка функции почек и черепа плода. Младенцы, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны находиться под пристальным наблюдением на предмет гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Кормление грудью

Нет никакой информации относительно использования периндоприла в период грудного вскармливания. Не рекомендуется принимать периндоприл во время лактации и рекомендованы альтернативные методы лечения с лучшим профилем безопасности во время кормления грудью, особенно во время кормления новорожденного или недоношенного ребенка.

Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности не показали влияния на фертильность у самок и самцов крыс (см. раздел 5.3). Никакого воздействия на фертильность человека не ожидается.

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

Периндоприл не оказывает прямого влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Но у некоторых пациентов могут возникать индивидуальные реакции, связанные с низким артериальным давлением, особенно в начале лечения или в сочетании с другими гипотензивными препаратами. В результате может быть нарушена способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Краткие сведения по безопасности

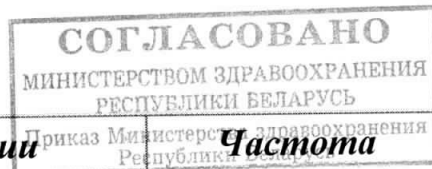
Профиль безопасности периндоприла совпадает с профилем безопасности ингибиторов АПФ.

Наиболее часто встречаемые нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и отмечавшиеся при применении периндоприла: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, звон в ушах, гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, искажение вкусового восприятия, диспепсия, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные судороги и астения.

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости.

Частота определена как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных).

11756-2018



Класс системы органов	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*
	Агранулоцитоз или панцитопения	Очень редко
	Пониженный гемоглобин и гематокрит	Очень редко
	Лейкопения / нейтропения	Очень редко
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. раздел 4.4)	Очень редко
	Тромбоцитопения	Очень редко
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ)	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая при прекращении лечения (см. раздел 4.4)	Нечасто*
	Гипонатриемия	Нечасто*
Психические нарушения	Депрессия	Нечасто
	Перепады настроения	Нечасто
	Нарушение сна	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто
	Головная боль	Часто
	Парестезия	Часто
	Искажение вкусового восприятия	Часто
	Сонливость	Нечасто*
	Синкопа (обморок)	Нечасто*
	Спутанность сознания	Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Часто
	Инсульт, возможно вызванный чрезмерной гипотензией у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Звон в ушах	Часто
	Вертиго (головокружение)	Часто

1175 Б-2018

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Минздрава Республики Беларусь

Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто*
	Тахикардия	Нечасто*
	Стенокардия (см. раздел 4.4)	Очень редко
	Аритмия	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно, вызванный чрезмерным снижением артериального давления у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редко
Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия (и эффекты, связанные с ней) (см. раздел 4.4)	Часто
	Васкулит	Нечасто*
	Приливы	Редко
	Синдром Рейно	Неизвестно
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	Боли в животе	Часто
	Запор	Часто
	Диарея	Часто
	Диспепсия	Часто
	Тошнота	Часто
	Рвота	Часто
	Сухость во рту	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел 4.4)	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	Часто
	Сыпь	Часто
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Неизвестна
	Ангioneвротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и / или гортани	Нечасто

1175 Б-2018

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

	(см. раздел 4.4)	
	Реакции светочувствительности	Нечасто*
	Пемфигоид	Нечасто*
	Обострение псориаза	Редко*
	Гипергидроз	Нечасто
	Эритема многоформная	Очень редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные судороги	Часто
	Артралгия	Нечасто*
	Миалгия	Нечасто*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	Редко
	Анурия/олигурия	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*
	Периферический отек	Нечасто*
	Гипертермия	Нечасто*
Лабораторные и инструментальные данные	Повышенное содержание мочевины в крови	Нечасто*
	Повышенное содержание креатинина в крови	Нечасто*
	Повышенное содержание билирубина в крови	Редко
	Повышение уровня ферментов печени в крови	Редко
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падение	Нечасто*

*Частота рассчитана на основе клинических испытаний для нежелательных реакций.

1175 Б-2018



Клинические испытания

В рандомизированном периоде исследования EUROPA, были собраны только серьезные нежелательные реакции. Немногие пациенты испытывали серьезные нежелательные реакции: 16 (0,3 %) из 6 122 пациентов, принимающих периндоприл, и 12 (0,2 %) из 6 107 пациентов, принимающих плацебо. У пациентов, принимающих периндоприл, артериальная гипотензия наблюдалась у 6 пациентов, отек Квинке у 3 пациентов и внезапная остановка сердца у 1 пациента. У большинства пациентов проявился кашель, гипотензия или другая непереносимость периндоприла, чем в группе плацебо, 6,0 % (n = 366) по сравнению с 2,1 % (n = 129) соответственно.

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.

Республика Беларусь,

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

тел./факс отдела фармаконадзора: +375 17 242-00-29

e-mail: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>.

4.9. Передозировка

О передозировке у людей доступны ограниченные данные.

Симптомы

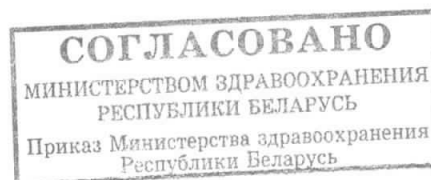
Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать в себя гипотензию, циркуляторный шок, электролитные нарушения, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, сердцебиение, брадикардию, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение

Рекомендуемое лечение при передозировке включает внутривенную инфузию изотонического физиологического раствора. При возникновении артериальной гипотензии пациента следует перевести в горизонтальное положение. При возможности, также следует рассмотреть вопрос о проведении лечения в виде инфузии ангиотензина II и/или введение катехоламинов. Периндоприл можно удалить из общего кровотока путем гемодиализа (см. раздел 4.4). Если развивается брадикардия, устойчивая к консервативной терапии, показана установка водителя ритма. Следует постоянно контролировать показатели жизненно важных функций, уровень электролитов и креатинина в сыворотке.

1175 Б-2018

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА



5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: C09AA04

5.1.1. Механизм действия

Активным веществом, обеспечивающим фармакологическое действие Периндоприла-МИК, является периндоприл.

Периндоприл является ингибитором фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензинпревращающий фермент, АПФ). Конвертирующий фермент, или киназа, представляет собой экзопептидазу, которая позволяет превращать ангиотензин I в сосудосуживающий ангиотензин II, а также вызывает деградацию сосудорасширяющего брадикинина в неактивный гептапептид. Ингибирование АПФ приводит к снижению уровня ангиотензина II в плазме, что приводит к увеличению активности ренина в плазме (за счет ингибирования 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 (и, таким образом, также к активации простагландиновой системы).

Возможно, что этот механизм способствует снижению артериального давления ингибиторов АПФ и частично отвечает за некоторые из их нежелательных реакций (например, кашель).

Периндоприл действует через свой активный метаболит периндоприлат. Другие метаболиты не ингибируют активность АПФ *in vitro*.

5.1.2. Фармакодинамические эффекты

Периндоприл относится к группе ингибиторов АПФ, оказывает гипотензивное, сосудорасширяющее, кардиопротективное, натрийуретическое действие.

5.1.3. Клиническая эффективность и безопасность

Гипертензия

Периндоприл активен при всех степенях гипертензии: легкой, средней, тяжелой. Наблюдается снижение систолического и диастолического артериального давления как в положении лежа на спине, так и в положении стоя.

Периндоприл снижает сопротивление периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления. Как следствие, увеличивается периферический кровоток, не влияя на частоту сердечных сокращений.

Почечный кровоток, как правило, увеличивается, тогда как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) обычно не изменяется.

1175 Б-2018

СОГЛАСОВАНО

Антигипертензивная активность максимальна между 4 и 6 часами после однократного приема и сохраняется не менее 24 часов: минимальные эффекты составляют около 87–100 % от пиковых эффектов.

Снижение артериального давления происходит быстро. У ответивших на лечение пациентов нормализация достигается в течение месяца и сохраняется без возникновения тахифилаксии. Прекращение лечения не приводит к обратному эффекту. Периндоприл снижает гипертрофию левого желудочка. Подтверждено, что у человека периндоприл проявляет сосудорасширяющие свойства. Он улучшает эластичность крупных артерий.

Дополнительная терапия тиазидным диуретиком дает синергетический эффект аддитивного типа. Комбинация ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также снижает риск гипокалиемии, вызванной лечением диуретиками.

Сердечная недостаточность

Периндоприл снижает работу сердца за счет уменьшения преднагрузки и постнагрузки.

Исследования у пациентов с сердечной недостаточностью продемонстрировали:

- снижение давления наполнения левого и правого желудочков,
- снижение общего периферического сосудистого сопротивления,
- увеличение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса.

В сравнительных исследованиях первое введение 2 мг периндоприла пациентам с сердечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не было связано со значительным снижением артериального давления по сравнению с плацебо.

Пациенты со стабильной ИБС

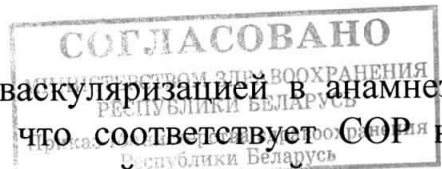
Исследование EUROPA представляло собой многоцентровое международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование продолжительностью 4 года.

Двенадцать тысяч двести восемнадцать (12 218) пациентов в возрасте старше 18 лет были рандомизированы для приема 8 мг периндоприла трет-бутиламина ($n = 6\,110$) или плацебо ($n = 6\,108$).

В исследуемой популяции были доказательства ишемической болезни сердца без клинических признаков сердечной недостаточности. В целом, 90 % пациентов перенесли инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию. Большинство пациентов получали исследуемые препараты в дополнение к традиционной терапии, включая ингибиторы тромбоцитов, гиполипидемические препараты и бета-адреноблокаторы.

Основным критерием эффективности являлся совокупный показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с успешной реанимацией. Лечение 8 мг периндоприла трет-бутиламина 1 раз в день привело к значительному абсолютному снижению первичной конечной точки на 1,9 % (снижение относительного риска (COP) на 20 %, 95 % ДИ (9,4, 28,6), $p < 0,001$).

1175 Б-2018



У пациентов с инфарктом миокарда и/или реваскуляризацией в анамнезе наблюдалось абсолютное снижение на 2,2 %, что соответствует СОР на 22,4 % (95 % ДИ (12,0, 31,6), $p < 0,001$) по первичной конечной точке по сравнению с плацебо.

Данные клинических исследований двойной блокады РААС

В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (исследование ONTARGET (продолжающееся исследование телмисартана в качестве монотерапии и в комбинации с рамиприлом с глобальной конечной точкой) и исследование VA NEPHRON-D (исследование нефропатии при диабете)) изучали применение комбинации ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II.

ONTARGET - это исследование, проведенное с участием пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе или сахарным диабетом 2 типа, сопровождавшимися признаками повреждения органов-мишеней. VA NEPHRON-D представлял собой исследование на пациентах с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали значительного положительного влияния на почечные и/или сердечно-сосудистые исходы и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острого повреждения почек и/или гипотензии по сравнению с монотерапией.

Учитывая их аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты также актуальны для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Следовательно, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией. ALTITUDE (исследование алискирена при диабете 2 типа с использованием конечных точек сердечно-сосудистых и почечных заболеваний) было исследованием, разработанным для проверки преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием или тем и другим. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт были численно более частыми в группе алискирена, чем в группе плацебо, а нежелательные реакции и серьезные нежелательные реакции, представляющие интерес (гиперкалиемия, гипотензия и почечная дисфункция), регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

5.1.4 Дети

Безопасность и эффективность периндоприла у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

В открытом несравнительном клиническом исследовании с участием 62 детей с гипертонической болезнью в возрасте от 2 до 15 лет со скоростью

клубочковой фильтрации $> 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ периндоприл в средней дозе 0,07 мг/кг. Дозу подбирали индивидуально в соответствии с профилем пациента и реакцией артериального давления до максимальной дозы 0,135 мг/кг/день.

59 пациентов завершили трехмесячный период, а 36 пациентов завершили продленный период исследования, т. е. наблюдались не менее 24 месяцев (средняя продолжительность исследования: 44 месяца).

Систолическое и диастолическое артериальное давление оставалось стабильным с момента включения до последней оценки у пациентов, ранее получавших другие антигипертензивные препараты, и снижалось у пациентов, ранее не получавших лечения.

Более 75 % детей имели систолическое и диастолическое артериальное давление ниже 95 мм ртутного столба при последнем обследовании.

Безопасность соответствовала известному профилю безопасности периндоприла.

5.2. Фармакокинетические свойства

5.2.1. Абсорбция

После перорального приема периндоприл абсорбируется быстро, а максимальная концентрация достигается в течение 1 часа. Период полувыведения периндоприла из плазмы равен 1 часу.

27 % введенной дозы периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. В дополнение к активному периндоприлату периндоприл дает пять метаболитов, все неактивные. Пиковая концентрация периндоприлата в плазме достигается в течение 3–4 часов.

Поскольку прием пищи снижает конверсию в периндоприлат и, следовательно, его биодоступность, периндоприл следует принимать перорально в однократной суточной дозе утром перед едой.

5.2.2. Распределение

Объем распределения для несвязанного периндоприлата составляет примерно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20 %, в основном с АПФ, но зависит от концентрации.

5.2.3. Биотрансформация

В процессе метаболизма периндоприл биотрансформируется с образованием активного метаболита – периндоприлата (около 20 %) и 5 неактивных соединений.

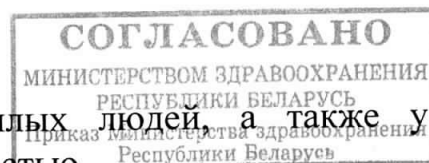
5.2.4. Элиминация

Периндоприлат выводится с мочой, а конечный период полувыведения несвязанной фракции составляет примерно 17 часов, что приводит к стабилизации состояния в течение 4 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

1175 Б-2018



Выведение периндоприлата снижается у пожилых людей, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушениями функции почек

Коррекция дозировки при почечной недостаточности желательна в зависимости от степени нарушения (клиренс креатинина).

В случае диализа: диализный клиренс периндоприлата равен 70 мл/мин.

Пациенты с нарушениями функции печени

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

5.2.5. Линейность (нелинейность)

Была продемонстрирована линейная зависимость между дозой периндоприла и его воздействием в плазме.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях хронической пероральной токсичности (крысы и обезьяны) органом-мишенью являются почки с обратимым повреждением.

В исследованиях *in vitro* или *in vivo* мутагенность не наблюдалась.

Исследования репродуктивной токсичности (крысы, мыши, кролики и обезьяны) не показали признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, как класс, вызывают нежелательные реакции на позднем сроке развития плода, приводя к гибели плода и врожденными последствиями у грызунов и кроликов: наблюдались поражения почек и увеличение пери- и постнатальной смертности. Фертильность не была нарушена ни у самцов, ни у самок крыс.

В долгосрочных исследованиях на крысах и мышах канцерогенность не наблюдалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Магния стеарат

Крахмал картофельный

Лактозы моногидрат

Состав оболочки капсулы

Периндоприл-МИК, 2 мг, 8 мг, капсулы

Желатин

Вода очищенная

Титана диоксид Е 171

Натрия лаурилсульфат

Периндоприл-МИК, 4 мг, капсулы

Желатин

Вода очищенная
Титана диоксид Е 171
Бриллиантовый голубой Е 133
Хинолиновый желтый Е 104

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной, по 3 контурные ячейковые упаковки 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 или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь,
220075, г. Минск, ул. Инженерная, д. 26
тел./факс: +37517 276-01-59
e-mail: info@mic.by

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

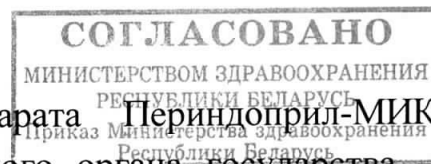
9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 31 марта 2008 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):
10 мая 2018 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

1175 Б-2018



Общая характеристика лекарственного препарата **Периндоприл-МИК**
доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» www.rceth.by.