**УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя

РГУ «Комитет медицинского и

фармацевтического контроля

Министерства здравоохранения

Республики Казахстан»

от «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_г.

№ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

2.1 Общее описание

Периндоприл

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

*активное вещество -* периндоприла аргинин 10 мг (эквивалентно периндоприлу ….. мг),

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: [согласно НД РК и приложения 17 Приказа 10]

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

[оПИСАНИЕ СОГЛАСНО нд рк]

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**4.1 Показания к применению**

- лечение артериальной гипертензии

- лечение сердечной недостаточности с клиническими проявлениями

- снижение риска сердечных явлений у пациентов с инфарктом миокарда и/или

 реваскуляризацией в анамнезе

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

**Режим дозирования**

Дозу можно корректировать в соответствии с профилем пациента (см. раздел 4.4) и реакцией артериального давления.

*При лечении артериальной гипертензии*

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] может использоваться либо в виде монотерапии, либо в комбинации с другими гипотензивными препаратами (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг при приеме один раз в сутки утром.

При выраженной активации системы «ренин-ангиотензин-альдостерон» (в частности, у пациентов с реноваскулярной гипертензией, электролитными нарушениями и/или со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), декомпенсацией сердечной деятельности или тяжелой гипертензией) после приема начальной дозы может развиться выраженное снижение артериального давления. Лечение таких пациентов рекомендуется начинать под медицинским наблюдением с дозы 2,5 мг.

После одного месяца лечения дозу можно увеличить до 10 мг один раз в день.

В начале терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] возможно развитие артериальной гипотензии с клиническими проявлениями, вероятность этого повышается, если пациент одновременно проходит лечение диуретиками. Поэтому при назначении препарата следует соблюдать осторожность, так как у этих пациентов может быть дефицит электролитов и/или недостаточный ОЦК.

По возможности, за 2-3 дня до начала лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] прекратить прием диуретиков.

Если прием диуретиков у пациентов с гипертензией не может быть отменен, то лечение препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует начинать с дозы 2,5 мг. Должен проводиться мониторинг почечной функции и уровня содержания калия в сыворотке. Дозу препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует корректировать в зависимости от реакции артериального давления. При необходимости, можно возобновить прием диуретиков.

Лечение пожилых пациентов следует начинать с дозировки 2,5 мг, постепенно увеличивая ее: до 5 мг через один месяц после начала лечения, затем - до 10 мг в зависимости от функции почек (см. таблицу ниже).

*Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями*

Применение препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в комбинации с диуретиками и/или дигоксином и/или бета-блокаторами необходимо начинать под пристальным медицинским наблюдением, рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг утром. При хорошей переносимости, через 2 недели после начала лечения доза может быть увеличена до 5 мг один раз в день. Основанием для такой коррекции дозы должна быть клиническая реакция каждого конкретного пациента.

Под пристальным медицинским наблюдением должно проходить начало лечения пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и других пациентов с высокой степенью риска (пациенты с нарушением функции почек и с тенденцией к электролитным нарушениям, пациенты, одновременно проходящие лечение диуретиками и/или сосудорасширяющими препаратами).

Пациентам с высоким риском гипотензии с клиническими проявлениями, например, пациентам со сниженным содержанием электролитов при наличии или без гипонатриемии, пациентам с гиповолемией или пациентам, проходящим лечение высокими дозами диуретиков, следует, по возможности, провести коррекцию указанных состояний до начала приема препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]. До начала и во время терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует проводить пристальное наблюдение за артериальным давлением, почечной функцией и уровнем калия в сыворотке.

*Стабильная ишемическая болезнь сердца*

Прием препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует начинать с дозы 5 мг один раз в день в течение двух недель, затем увеличивать до 10 мг один раз в день, в зависимости от почечной функции и при условии хорошей переносимости дозы 5 мг.

Пациентам пожилого возраста терапию следует начинать с дозы 2,5 мг один раз в день в течение одной недели, затем, в течение недели – по 5 мг один раз в день, затем – увеличивать суточную дозу вплоть до 10 мг при приеме один раз в день в зависимости от функции почек (см. таблицу 1 «Коррекция дозы при нарушении функции почек»). Увеличивать дозу можно только в случае хорошей переносимости предшествующей, более низкой дозы.

**Особые группы пациентов**

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Доза для пациентов с почечной недостаточностью должна подбираться в зависимости от клиренса креатинина, в соответствии с таблицей 1, которая приводится ниже:

**Таблица 1: Коррекция дозы при нарушении функции почек**

|  |  |
| --- | --- |
| Клиренс креатинина (мл/мин) | Рекомендуемая доза |
| КК≥ 60 | 5 мг в день |
| 30 < КК < 60 | 2,5 мг в день |
| 15 < КК < 30 | 2,5 мг в день через день |
| Пациенты, проходящие гемодиализ\* |
| КК < 15 | 2,5 мг в день диализа |

\* Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Пациенты, проходящие гемодиализ, должны принимать препарат после диализа.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Пациентам с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

*Дети и подростки*

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

Данные, имеющиеся на настоящий момент, описаны в разделе 5.1, однако невозможно представить каких-либо рекомендаций по назначению препарата в этом случае.

Поэтому назначение препарата детям и подросткам не рекомендуется.

**Способ применения**

Перорально.

Принимать [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] рекомендуется один раз в день, утром перед приемом пищи.

**4.3 Противопоказания**

* гиперчувствительность к действующему веществу, к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, или любому другому ингибитору АКФ
* в анамнезе ангионевротический отек, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АКФ
* наследственный или идиопатический ангионевротический отек
* второй и третий триместры беременности
* совместное применение препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²)
* одновременное применение с терапией сакубитрилом/валсартаном. Между приемом последней дозы сакубитрила/валсартана и началом лечения [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] необходимо выдержать интервал не менее 36 часов
* экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями
* выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки
* лица с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы
* детский и подростковый возраст до 18 лет

**4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

*Стабильная ишемическая болезнь сердца*

При развитии нестабильной стенокардии в течение первого месяца терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует оценить преимущества и риск до продолжения терапии.

*Артериальная гипотензия*

Ингибиторы АКФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина. Симптоматическая артериальная гипотензия может наблюдаться у пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, как с наличием, так и без почечной недостаточности. Этот риск более вероятен у пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени, как реакция на прием «петлевых» диуретиков в высоких дозах, гипонатриемию или функциональную почечную недостаточность. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ].

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

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

У некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нормальным или сниженным АД [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] может вызывать дополнительное снижение АД. Этот эффект предсказуем и обычно не требует прекращения терапии. При появлении симптомов выраженного снижения АД следует уменьшить дозу препарата или прекратить его прием.

*Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.*

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] как и другие ингибиторы АКФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также пациентам с митральным стенозом.

*Нарушение функции почек*

Пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) начальную дозу препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] выбирают в зависимости от значения клиренса креатинина (см. раздел 4.2) и затем в зависимости от терапевтического эффекта. Для таких пациентов необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в сыворотке крови (см. раздел 4.8).

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

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

Лечение таких пациентов начинают под тщательным медицинским наблюдением с применением низких доз препарата и дальнейшим адекватным подбором доз. Следует временно прекратить лечение диуретиками и проводить регулярный контроль содержания калия и креатинина в плазме кровина протяжении первых нескольких недель терапии.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без указания на наличие предшествующего заболевания сосудов почек может повышаться концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном применении диуретических средств. Данные изменения обычно выражены незначительно и носят обратимый характер. Вероятность развития этих нарушений выше у пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. В таких случаях может потребоваться отмена или уменьшение дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], и/или диуретика.

*Пациенты, проходящие гемодиализ*

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран, были отмечены случаи развития анафилактических реакций на фоне терапии ингибиторами АКФ. Следует избегать назначения ингибиторов АКФ при использовании подобного типа мембран. В подобных ситуациях следует рассмотреть возможность назначения гипотензивного препарата другого класса или использования диализной мембраны другого типа.

*Трансплантация почки*

Данные о применении периндоприла у пациентов после трансплантации почки отсутствуют.

*Реноваскулярная гипертензия*

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки при применении ингибиторов АКФ повышен риск гипотензии и почечной недостаточности. Диуретики могут усугублять это состояние. Снижение функции почек может проявляться только незначительными изменениями концентрации креатинина в сыворотке, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

*Гиперчувствительность/ангионевротический отек*

При приеме ингибиторов АКФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях и в любом периоде терапии может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, верхних и нижних конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов требуется неотложная терапия, в том числе, подкожное введение эпинефрина (адреналина) и/или обеспечение проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов. У пациентов с ангионевротическимотеком в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АКФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы. В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АКФ развивался ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АКФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АКФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

*Сочетание периндоприла с сакубитрилом/валсартаном* противопоказано из-за повышения риска ангионевротического отека. Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом/валсартаном должен составлять не менее 36 часов. При прекращении лечения сакубитрилом и валсартаном между приемом последней дозы сакубитрила/валсартана и началом лечения периндоприлом должно пройти не менее 36 часов.

Одновременное применение ингибиторов АКФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы NEP (напр., рацекадотрил), ингибиторов mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может повысить риск ангионевротического отека (отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся респираторными нарушениями или без них). В этой связи необходимо тщательно взвесить соотношение пользы и риска перед назначением рацекадотрила, ингибиторов mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) пациентам, принимающим ингибитор АКФ.

*Анафилактоидные реакции при проведении процедур афереза липопротеина низкой плотности (ЛПНП)*

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

*Анафилактические реакции во время десенсибилизации*

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

*Нарушение функции печени*

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

*Нейтропения /агранулоцитоз /тромбоцитопения /анемия*

На фоне приёма ингибиторов АКФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следуют применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при сочетании этих факторов риска, особенно при наличии исходного нарушения функции почек.

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

*Этнические различия*

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АКФ, периндоприла менее эффективен в отношении снижения артериального давления у пациентов негроидной расы.

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

*Кашель*

При терапии ингибиторами АКФ были отмечены случаи кашля. Характерен непродуктивный, непрекращающийся кашель, который проходит с прекращением терапии. Кашель, вызванный приемом ингибитора АКФ, следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

*Хирургическое вмешательство /анестезия*

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

*Гиперкалиемия*

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АКФ, в том числе, и периндоприлом. Ингибиторы АКФ могут вызвать гиперкалиемию, так как они ингибируют секрецию альдостерона. Этот эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в крови (например, гепарин, ко-тримоксазол также известный как триметоприм/сульфаметоксазол), и особенно антагонистов альдостерона или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Калийсберегающие диуретики и блокаторы ангиотензиновых рецепторов следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АКФ; при этом необходим мониторинг уровня калия в сыворотке крови и функции почек. Если необходим одновременный прием периндоприла и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного мониторинга уровня калия в сыворотке крови.

*Пациенты с сахарным диабетом*

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, принимающим пероральные противодиабетические препараты или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. раздел 4.5).

*Препараты лития*

Одновременное применение препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и препаратов лития не рекомендуется.

*Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки*

Не рекомендуется одновременное назначение препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок.

*Двойная блокада РААС*

Есть данные, свидетельствующие о том, что совместное применение ингибиторов АКФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС путем совместного применения ингибиторов АКФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендована. Если терапия с помощью двойной блокады признана абсолютно необходимой, ее следует проводить только под строгим медицинским контролем и при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов в крови и артериального давления. Не следует применять ингибиторы АКФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

*Первичный гиперальдостеронизм*

Антигипертензивные препараты, угнетающие ренин-ангиотензиновую систему, как правило, неэффективны у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. В связи с этим применение данного препарата не рекомендуется.

*Беременность*

Не следует начинать прием ингибиторов АКФ во время беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АКФ не считается абсолютно необходимым, то пациентки, планирующие беременность, должны перейти на альтернативное гипотензивное лечение, безопасный профиль которого при беременности был установлен. Как только факт беременности подтвердился, прием ингибитора АКФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, перейти на альтернативный вид лечения.

*Вспомогательные вещества*

*Лактоза*

Таблетки содержат лактозу, поэтому прием препарата противопоказан лицам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

*Уровень натрия*

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, т.е. практически не содержит натрия.

**4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Данные клинического исследования показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в результате одновременного приема ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, действующего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

*Лекарственные препараты, повышающие риск ангионевротического отека*

Одновременное применение ингибиторов АКФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку это повышает риск ангионевротического отека (см. раздел 4.3 и 4.4). Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом/валсартаном должен составлять не менее 36 часов. Между приемом последней дозы сакубитрила/валсартана и началом лечения периндоприлом необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.3 и 4.4).

Одновременное применение ингибиторов АКФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может привести к повышенному риску ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

*Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию*

Хотя содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, гиперкалиемия может возникнуть у некоторых пациентов, принимающих [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]. Некоторые лекарственные препараты или терапевтические группы лекарственных препаратов могут повысить вероятность развития гиперкалиемии: алискирен, калиевые соли, калийсберегающие диуретики (напр., спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АКФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, НПВП, гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, подобно амилориду. Комбинированный прием этих препаратов повышает риск возникновения гиперкалиемии. В связи с этим комбинация препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Если одновременное применение показано, их следует использовать с осторожностью и при частом мониторинге уровня калия в сыворотке крови.

*Одновременное применение противопоказано*

*Алискирен*

У пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

*Экстракорпоральные процедуры*

Экстракорпоральные процедуры, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с определенными мембранами с высокой гидравлической проницаемостью (например, полиакрилонитрильные мембраны) и аферез липопротеинов низкой плотности декстран сульфатом ввиду повышенного риска возникновения тяжелых анафилактоидных реакций. Если требуется такое лечение, то следует принимать во внимание применение другого типа диализной мембраны или другой класс гипотензивного препарата.

*Одновременное применение не рекомендуется*

Алискирен

У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, возможно повышение риска гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

*Комбинированная терапия ингибитором АКФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов*

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

Эстрамустин

Одновременное применение может привести к повышению риска нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек.

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

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

Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется. Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови.

Особенности применения спиронолактона при сердечной недостаточности описаны далее по тексту.

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АКФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль концентрации лития в плазме крови.

*Одновременное применение, которое требует особой осторожности*

Противодиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты)

Эпидемиологические исследования показали, что применение ингибиторов АКФ может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств, для приёма внутрь вплоть до развития гипогликемии. Как правило, это наблюдается в первые недели проведения одновременной терапии и у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен

Усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АКФ. Следует тщательно контролировать уровень артериального давления и, в случае необходимости, дозировку гипотензивных препаратов.

Диуретики (не включая калийсберегающие диуретики)

У пациентов, принимающих диуретики, особенно у пациентов с пониженным ОЦК и/или дефицитом солей, может наблюдаться значительное снижение артериального давления в начале терапии ингибитором АКФ, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

*При артериальной гипертензии,* если предыдущее лечение диуретиками вызвало дефицит соли/понижение ОЦК, необходимо либо прекратить прием диуретика перед началом терапии ингибитором АКФ с последующим введением диуретика, либо прием ингибитора АКФ необходимо начинать с низкой дозы с ее последующим увеличением.

*При применении диуретиков в случае хронической сердечной недостаточности*, прием ингибитора АКФ следует начинать с очень низкой дозы, по возможности после предварительного уменьшения дозы применяемого одновременно диуретика.

Во всех случаях в течение первых нескольких недель после начала терапии ингибитором АКФ необходимо проводить тщательный мониторинг функции почек (уровень креатинина).

*Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)*

Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АКФ:

При терапии сердечной недостаточности II - IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка < 40% и ранее применявшимися ингибиторами АКФ и «петлевыми» диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов.

Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов, необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушений функции почек. Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту ≥ 3 г/день

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

*Одновременное применение, которое требует определенной осторожности*

*Гипотензивные препараты и вазодилататоры*

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

Трициклические антидепрессанты /Антипсихотические препараты /Анестезирующие препараты

Одновременное применение некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотических препаратов с ингибиторами АКФ может привести к усилению антигипертензивного действия.

##### Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АКФ.

Золото

При применении ингибиторов АКФ, в том числе периндоприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), были описаны нитритоидные реакции - симптомокомплекс, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

**4.6 Фертильность, беременность и лактация**

*Беременность*

Применение ингибиторов АКФ не рекомендуется во время первого триместра беременности (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АКФ противопоказано во время второго и третьего триместров беременности (см. раздел 4.3).

В настоящий момент нет неопровержимых эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АКФ в первом триместре беременности. Однако нельзя исключить небольшое увеличение риска возникновения нарушений развития плода. При планировании беременности или при ее наступлении во время применения ингибиторов АКФ следует немедленно прекратить прием препарата и, при необходимости, назначить другую гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности применения при беременности.

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

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

Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АКФ во время беременности, должны находиться под наблюдением из-за риска развития артериальной гипотензии.

*Период грудного вскармливания*

В настоящий момент не установлено, выделяется ли периндоприл в грудное молоко. Вследствие отсутствия информации относительно применения периндоприла в период грудного вскармливания, его прием не рекомендуется. Предпочтительно применять другие препараты с более изученным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей.

*Фертильность*

Влияние на репродуктивную функцию или развитие плода отмечено не было.

**4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

Периндоприл не оказывает прямого влияния на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами, но у некоторых пациентов, особенно в начале лечения или при комбинации с другим гипотензивным препаратом, возможно развитие индивидуальных реакций, связанных с низким артериальным давлением.

В результате, способность управлять автотранспортом или другими механизмами может быть нарушена.

**4.8** **Нежелательные реакции**

Профиль безопасности периндоприла соответствует профилю безопасности ингибиторов АКФ:

Наиболее распространенные нежелательные эффекты, 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

*В ходе клинических исследований и/или применения периндоприла после его выхода на рынок* были выявлены следующие побочные эффекты (представлены по частоте):

*очень часто* (≥1/10); *часто* (≥1/100, <1/10); *нечасто* (≥1/1000, <1/100); *редко* (≥1/10000, <1/1000); *очень редко* (<1/10000), *неизвестно* (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

| **MedDRA****Класс системы органов** | **Нежелательные реакции** | **Частота** |
| --- | --- | --- |
| **Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы**  | Эозинофилия | Нечасто\*  |
| Агранулоцитоз или панцитопения  | Очень редко  |
| Снижение гемоглобина и гематокрита | Очень редко  |
| Лейкопения/нейтропения | Очень редко  |
| Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. раздел 4.4) | Очень редко |
| Тромбоцитопения | Очень редко |
| **Нарушения со стороны эндокринной системы** | Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) | Редко |
| **Нарушения со стороны обмена веществ и питания** | Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5) | Нечасто\* |
| Гиперкалиемия, обратимая при прекращении лечения (см. раздел 4.4) | Нечасто\* |
| Гипонатриемия | Нечасто\* |
| **Нарушения со стороны психики**  | Депрессия | Редко |
| Перепады настроения | Нечасто  |
| Нарушения сна | Нечасто  |
| **Нарушения со стороны нервной системы** | Головокружение  | Часто |
| Головная боль  | Часто |
| Парестезия | Часто |
| Вертиго  | Часто |
| Сонливость  | Нечасто\*  |
| Обморок | Нечасто\* |
| Спутанность сознания | Очень редко |
| **Нарушения со стороны органа зрения** | Нарушения зрения  | Часто |
| **Нарушения со стороны органа слуха и равновесия** | Звон в ушах | Часто |
| **Нарушения со стороны сердца** | Ощущение сердцебиения | Нечасто\* |
| Тахикардия | Нечасто\* |
| Стенокардия (см. раздел 4.4). | Очень редко  |
| Аритмия | Очень редко |
| Инфаркт миокарда, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4) | Очень редко |
| **Нарушения со стороны сосудов** | Гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией) | Часто |
| Васкулит | Нечасто\*  |
| Приливы | Редко\* |
| Инсульт, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4) | Очень 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  |
| **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта** | Боли в животе | Часто |
| Запор | Часто |
| Диарея | Часто |
| Искажение вкусового восприятия | Часто |
| Диспепсия | Часто |
| Тошнота | Часто |
| Рвота | Часто |
| Сухость во рту  | Нечасто  |
| Панкреатит | Очень редко |
| **Нарушения со стороны печени и желчного пузыря** | 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) | Нечасто  |
| Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел 4.4) | Нечасто |
| Реакции светочувствительности | Нечасто\*  |
| Пемфигоид | Нечасто\* |
| Гипергидроз | Нечасто  |
| Ухудшение псориаза | Редко\* |
| Многоформная эритема | Очень редко |
| **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительных тканей** | Мышечные спазмы | Часто |
| Артралгия | Нечасто\* |
| Миалгия | Нечасто\* |
| **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** | Почечная недостаточность | Нечасто  |
| Острая почечная недостаточность  | Очень редко |
| Анурия/олигурия | Редко\* |
| **Нарушения со стороны репродуктивной системы и груди** | Эректильная дисфункция | Нечасто  |
| **Расстройства общего характера и в месте введения препарата**  | Астения | Часто |
| Боль в груди  | Нечасто\*  |
| Недомогание | Нечасто\* |
| Периферический отек | Нечасто\* |
| Гипертермия | Нечасто\* |
| **Лабораторные исследования** | Повышенное содержание мочевины в крови | Нечасто\* |
| Повышенное содержание креатинина в крови | Нечасто\* |
| Повышенное содержание билирубина в крови  | Редко  |
| Повышение уровня ферментов печени | Редко |
| **Травмы, отравления и осложнения** | Падение  | Нечасто\* |

*\* Частота подсчитана по результатам клинических исследований на предмет побочных явлений, выявленных из спонтанных сообщений.*

При применении других ингибиторов АКФ отмечались случаи синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ). СНС АДГ считается очень редким, но возможным осложнением терапии ингибиторами АКФ, включая периндоприл.

*Клинические испытания*

В ходе рандомизированного периода исследования EUROPA собирались только сообщения о серьезных побочных явлениях. Серьезные побочные явления наступили у небольшого количества пациентов: у 16 (0,3%) из 6122 пациентов, распределенных на прием периндоприла, и у 12 (0,2%) из 6107 пациентов, распределенных на прием плацебо. Из пациентов, получавших периндоприл, у 6 была отмечена гипотензия, у 3 – ангионевротический отек и у 1 - внезапная остановка сердца. По причине кашля, гипотензии или другой непереносимости из исследования вышло больше пациентов в группе лечения периндоприлом (6,0%, n=366), чем в группе плацебо (2,1%, n=129).

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**4.9 Передозировка**

Доступные данные по передозировкам у людей ограничены.

*Симптомы*

Возможные симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АКФ: гипотензия, циркуляторный шок, нарушения электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, усиленное сердцебиение, брадикардия, головокружение, тревожность и кашель.

*Лечение*

В случае передозировки рекомендуется проведение внутривенной инфузии раствора хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%). В случае развития гипотензии пациент должен быть переведен в положение лежа на спине. При возможности, следует рассмотреть вариант лечения ангиотензином II в виде инфузии и/или внутривенного введения катехоламинов. Периндоприл выводится из организма гемодиализом. В случае брадикардии, резистентной к терапии, показано проведение электрокардиостимуляции. Следует постоянно контролировать жизненно важные показатели, уровень электролитов и креатинина в сыворотке крови.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа:Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы, простые. Периндоприл

Код АТХ C09AA04

*Механизм действия*

Периндоприл – это ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-конвертирущий фермент, АКФ). Конвертирующий фермент или киназа – это экзопептидаза, которая осуществляет превращение ангиотензина I в сосудосуживающий ангиотензин II, а также вызывает распад сосудорасширяющего брадикинина до неактивного гептапептида. Ингибирование АКФ приводит к снижению ангиотензина II в плазме крови, что ведет к повышению активности ренина в плазме (за счет ингибирования отрицательной обратной связи высвобождения ренина) и уменьшению секреции альдостерона. Поскольку АКФ блокирует активность брадикинина, ингибирование АКФ также приводит к повышению активности циркулирующей и локальной калликреин-кининовой системы (а также к активизации системы простагландина). Возможно, что данный механизм способствует наступлению гипотензивного действия ингибиторов АКФ и частично вызывает некоторые из побочных эффектов (например, кашель).

Периндоприл действует посредством своего активного метаболита периндоприлата. Другие метаболиты не показали *in vitro* способности ингибировать действие АКФ.

*Клиническая эффективность и безопасность*

Гипертензия

Периндоприл эффективен при любой стадии артериальной гипертензии: легкой, умеренной и тяжелой; снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как в положении лежа на спине, так и в положении стоя.

Периндоприл уменьшает сопротивление периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления, при этом периферический кровоток ускоряется, не влияя на частоту сердечных сокращений.

Как правило, периндоприл приводит к увеличению почечного кровотока, скорость клубочковой фильтрации обычно остается без изменений.

Максимальная гипотензивная активность достигается через 4-6 часов после приема однократной дозы и сохраняется в течение не менее 24 часов: эффект при минимальной активности препарата составляет приблизительно 87-100 % от эффекта при максимальной активности.

Снижение артериального давления наступает быстро. У пациентов, восприимчивых к лечению, нормализация артериального давления происходит в течение месяца и сохраняется без возникновения тахифилаксии.

Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Подтверждено, что у человека периндоприл оказывает сосудорасширяющие действие. Он улучшает эластичность крупных артерий и уменьшает соотношение потока/просвета малых артерий.

Комбинация ингибитора АКФ с тиазидным диуретиком приводит к аддитивному синергизму. Комбинация ингибитора АКФ с тиазидным препаратом также снижает риск гипокалиемии, возникающей при приеме диуретиков.

*Сердечная недостаточность*

Периндоприл уменьшает работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

Исследования пациентов с сердечной недостаточностью показали:

* снижение давления наполнения левого и правого желудочков сердца;
* снижение общего сопротивления периферических сосудов;
* увеличение минутного сердечного выброса и улучшение сердечного индекса.

В сравнительных исследованиях первый прием 2,5 мг периндоприла аргинина пациентами с сердечной недостаточностью легкой или средней степени не вызывал значимого снижения артериального давления по сравнению с плацебо.

*Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца*

Исследование EUROPA продолжалось 4 года, это было многоцентровое, международное, рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование с плацебо-контролем.

Двенадцать тысяч двести восемнадцать (12218) пациентов старше 18 лет прошли рандомизацию для приема периндоприла трет-бутиламина 8 мг (что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) (n=6110) или плацебо (n=6108).

У популяции исследования была установленная ишемическая болезнь сердца без клинических признаков сердечной недостаточности. В целом, 90% пациентов в прошлом перенесли инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию коронарной артерии. Большинство пациентов получали исследуемый препарат дополнительно к традиционно принятой терапии, включая антиагреганты, гиполипидемические препараты и бета-адреноблокаторы.

Основным критерием эффективности была композитная сумма сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с успешной реанимацией. Лечение периндоприлом трет-бутиламином 8 мг (что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) при приеме один раз в день приводило к абсолютному значимому снижению первичной конечной точки на 1,9% (снижение относительного риска на 20 %, ДИ 95% [9,4; 28,6]) – р<0.001).

У пациентов, имевших в анамнезе инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию, достигалось абсолютное снижение на 2,2%, что соответствует снижению относительного риска (СОР) на 22,4% (ДИ 95% [12,0; 31,6] – p<0,001) по первичной конечной точке по сравнению с плацебо.

*Применение у детей и подростков*

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

В открытом несравнительном клиническом исследовании у 62 пациентов с гипертензией в возрасте от 2 до 15 лет со скоростью клубочковой фильтрации > 30 мл/мин/1,73 м2 пациенты получали периндоприл в средней дозе 0,07 мг/кг. Доза назначалась индивидуально в соответствии с особенностями пациента и ответом артериального давления, при этом максимальная доза составляла 0,135 мг/кг/день.

59 пациентов завершили период продолжительностью три месяца, и 36 пациентов завершили расширенный период исследования, т. е. наблюдались не менее 24 месяцев (средняя продолжительность исследования: 44 месяца).

Артериальное систолическое и диастолическое давление оставалось стабильным с момента включения в исследование и до последнего обследования у пациентов, которые ранее получали лечение другими антигипертензивными препаратами, и снижалось у пациентов, ранее не получавших лечение.

Более 75% детей при последнем обследовании имели артериальное систолическое и диастолическое давление ниже 95-го процентиля.

Показатели безопасности соответствовали известному профилю безопасности для периндоприла.

*Данные клинического исследования по двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (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 у пациентов Управления по делам ветеранов)) изучали применение комбинации ингибитора АКФ с блокатором рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET представляло собой исследование, проводившееся у пациентов с анамнезом сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний либо сахарного диабета 2 типа, сопровождавшегося признаками ишемического поражения органов. Исследование VA NEPHRON-D — это исследование, проводившееся у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

В этих исследованиях не было выявлено значимого положительного эффекта на почечные и/или сердечно-сосудистые результаты и смертность, но при этом наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии в сравнении с монотерапией.

Учитывая их аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты также применимы к другим ингибиторам АКФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

По этой причине ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует использовать в комбинации у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Исследование алискирена при сахарном диабете 2 типа с использованием конечных точек сердечно-сосудистых и почечных заболеваний) представляло собой исследование, целью которого было оценить пользу включения алискирена к стандартной терапии ингибитором АКФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистым заболеванием или обоими заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно ввиду повышенного риска нежелательных исходов. Смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов в количественном отношении наблюдалась чаще в группе алискирена в сравнении с группой плацебо, а сообщения о нежелательных явлениях и серьезных нежелательных явлениях, представляющих интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек), поступали чаще в отношении группы алискирена в сравнении с группой плацебо.

**5.2 Фармакокинетические свойства**

*Абсорбция*

При пероральном приеме периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация достигается в течение 1 часа. Период полувыведения периндоприла из плазмы составляет 1 час.

Периндоприл является пролекарством. 27% принимаемой дозы периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Кроме активного периндоприлата в организме образуется еще пять неактивных метаболитов. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме достигается через 3-4 часа после приема препарата.

Прием пищи снижает превращение периндоприла в периндоприлат, а следовательно, и его биодоступность, поэтому периндоприла аргинин рекомендуется принимать один раз в сутки, перорально, утром перед приемом пищи.

Было показано, что зависимость между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме является линейной.

*Распределение*

Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20%, в основном связывание происходит с ангиотензин-конвертирующим ферментом, но зависит от концентрации препарата.

*Выведение*

Периндоприлат выделяется с мочой, окончательный период полувыведения его свободной фракции составляет около 17 часов, что позволяет достичь равновесного состояния за 4 дня.

*Особые категории пациентов*

Выведение периндоприлата замедлено у пожилых пациентов, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью. Подбор дозы пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить с учетом степени нарушения почечной функции (клиренс креатинина).

При диализе клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.

Кинетика периндоприла меняется у пациентов с циррозом: печеночный клиренс исходного вещества замедляется вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата не снижается, поэтому подбора дозировки не требуется (см. разделы 4.2.и 4.4).

**5.3 Данные доклинической безопасности**

В исследованиях хронической токсичности при пероральном приеме (на крысах и обезьянах), органом-рецептором являются почки, нарушения носят обратимый характер.

Мутагенности в исследованиях *in vitro* и *in vivo* отмечено не было.

Исследования репродуктивной токсикологии (на крысах, мышах, кроликах и обезьянах) не выявили признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако было показано, что ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента, как класс, вызывают нежелательное воздействие на позднее развитие плода, что приводит к гибели плода и врожденным нарушениям у грызунов и кроликов: наблюдались поражения почек и рост перинатальной и постнатальной смертности. Фертильность не была нарушена ни у самцов, ни у самок.

В долгосрочных исследованиях на крысах и мышах канцерогенность не наблюдалась.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**6.1 Перечень вспомогательных веществ** [согласно НД РК]

xxxxx

xxxxx

xxxxx

xxxxx

**6.2 Несовместимость**

Не применимо.

**6.3 Срок годности**

[согласно НД РК]

Не применять по истечении срока годности.

**6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

[условия хранения согласно НД РК]

Хранить в недоступном для детей месте!

**6.5 Форма выпуска и упаковка**

[Описание упаковки согласно НД РК]

**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

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Претензии потребителей направлять по адресу:

[Заполняется на национальном уровне]

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

[Заполняется на национальном уровне]

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>