

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «23» августа 2024 г.
№ N078563, N078564,
N078566, N078567

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Престанс, таблетки 5 мг/5 мг
Престанс, таблетки 5 мг/10 мг
Престанс, таблетки 10 мг/5 мг
Престанс, таблетки 10 мг/10 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Периндоприла аргинин и амлодипина бесилат

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит 3,395 мг периндоприла, что соответствует 5 мг периндоприла аргинина, и 6,935 мг амлодипина бесилата, что соответствует 5 мг амлодипина.

Одна таблетка содержит 3,395 мг периндоприла, что соответствует 5 мг периндоприла аргинина, и 13,870 мг амлодипина бесилата, что соответствует 10 мг амлодипина.

Одна таблетка содержит 6,790 мг периндоприла, что соответствует 10 мг периндоприла аргинина, и 6,935 мг амлодипина бесилата, что соответствует 5 мг амлодипина.

Одна таблетка содержит 6,790 мг периндоприла, что соответствует 10 мг периндоприла аргинина, и 13,870 мг амлодипина бесилата, что соответствует 10 мг амлодипина.

Вспомогательное вещество: лактозы моногидрат: 65.233 (для дозы 5 мг/5 мг)
135.466 (для дозы 5 мг/10 мг)
137.401(для дозы 10 мг/5 мг)
130.466(для дозы 10 мг/10 мг)

Полный перечень вспомогательных веществ, см. раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки белого цвета, удлиненной формы, с маркировкой  на одной стороне таблетки и выдавленными цифрами «5/5» на другой стороне (для дозировки 5 мг/ 5 мг);

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Таблетки белого цвета, квадратной формы, с маркировкой  на одной стороне таблетки и выдавленными цифрами «5/10» на другой стороне (для дозировки 5 мг/ 10 мг);

Таблетки белого цвета, треугольной формы, с маркировкой  на одной стороне таблетки и выдавленными цифрами «10/5» на другой стороне (для дозировки 10 мг/ 5 мг);

Таблетки белого цвета, круглой формы, с маркировкой  на одной стороне таблетки и выдавленными цифрами «10/10» на другой стороне (для дозировки 10 мг/10 мг)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

4.1 Показания к применению

Престанс показан в качестве заместительной терапии для лечения пациентов с эссенциальной гипертензией и/или стабильной ишемической болезнью сердца, у которых надлежащий контроль заболевания достигнут с помощью одновременного применения периндоприла и амлодипина в тех же дозах.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Принимать по одной таблетке в день, желательно утром перед едой.

Комбинация с фиксированной дозой не подходит для начальной терапии.

Если необходимо изменение дозировки, то доза препарата Престанс может быть снижена или заменена свободной комбинацией.

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Не следует назначать Престанс детям и подросткам, так как эффективность и переносимость комбинации периндоприла и амлодипина у этой категории пациентов установлены не были.

Пациенты с печеночной недостаточностью: см. разделы 4.4 и 5.2

Рекомендации относительно дозировки у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени не разработаны, поэтому дозу следует выбирать осторожно и начинать прием с самой низкой из имеющихся доз (см. разделы 4.4 и 5.2). Для того, чтобы определить оптимальную начальную и поддерживающую дозы для пациентов с нарушением функции печени, следует проводить индивидуальную титрацию с использованием свободной комбинации амлодипина и периндоприла. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени фармакокинетика амлодипина не изучалась. Назначение амлодипина пациентам с тяжелым нарушением функции печени следует начинать с самой низкой дозы, а затем проводить медленную титрацию дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью и пожилые пациенты (см. разделы 4.4 и 5.2)

Выведение периндоприлата замедляется у пожилых пациентов, а также у пациентов с почечной недостаточностью. Поэтому обычное медицинское наблюдение должно включать частый мониторинг уровня креатинина и калия.

Престанс может назначаться пациентам с $Cl_{Cr} \geq 60$ мл/мин и не подходит пациентам с $Cl_{Cr} < 60$ мл/мин. Этим пациентам рекомендуется индивидуальное титрование дозы отдельных компонентов.

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Одинаковые дозы амлодипина одинаково хорошо переносятся и пожилыми, и молодыми пациентами. Пожилым пациентам рекомендуется назначать обычную дозу, но увеличивать ее следует с осторожностью. Корреляционной связи между изменением плазменной концентрации амлодипина и степенью нарушения почечной функции нет. Диализу амлодипин не поддается.

Способ применения

Пероральный прием.

4.3 Противопоказания

Связанные с периндоприлом

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому ингибитору АКФ
- в анамнезе ангионевротический отек, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АКФ
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- второй или третий триместр беременности (см. разделы 4.4 и 4.6)
- одновременное применение препарата Престанс с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73м²) (см. разделы 4.5 и 5.1)
- одновременное применение с терапией сакубитрилом и валсартаном. Между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения препаратом Престанс необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.4 и 4.5)
- экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5)
- выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4)

Связанные с амлодипином:

- тяжелая гипотензия
- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому дигидропиридину
- шок, включая кардиогенный шок
- обструкция выходного тракта левого желудочка (например, тяжелый стеноз аорты)
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

Связанные с препаратом Престанс

Все противопоказания, связанные с каждым из компонентов в отдельности, как перечислено выше, распространяются на фиксированную комбинацию Престанс.

- Повышенная чувствительность к одному из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Все противопоказания, связанные с каждым из компонентов в отдельности, как перечислено ниже, распространяются на фиксированную комбинацию Престанс.

Связанные с периндоприлом

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Особые указания

Повышенная чувствительность/Ангионевротический отек

Имеются редкие сообщения об ангионевротическом отеке лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов, проходящих лечение ингибиторами АКФ, включая периндоприл (см. раздел 4.8). Эти реакции могут наступать в любой момент во время терапии. В таких случаях прием Престанса следует немедленно прекратить и проводить необходимый мониторинг вплоть до полного исчезновения симптомов. Обычно в случаях, когда отек затрагивал только лицо и губы, он проходил без какого-либо лечения, хотя антигистаминные препараты помогали облегчить симптомы.

Ангионевротический отек, который сопровождается отеком гортани, может привести к летальному исходу. При отеке языка, голосовой щели или гортани, при котором вероятно обструкция дыхательных путей, следует немедленно оказать первую помощь, которая может включать назначение адреналина и/или поддержание проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под пристальным медицинским наблюдением до полного и окончательного исчезновения симптомов.

Повышенный риск наступления ангионевротического отека при приеме ингибитора АКФ существует у пациентов, перенесших ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АКФ (см. раздел 4.3).

Поступали редкие сообщения об ангионевротическом отеке кишечника у пациентов, принимающих ингибиторы АКФ. У этих пациентов возникала боль в животе (с тошнотой и рвотой или без них); в некоторых случаях этому не предшествовал ангионевротический отек лица и уровни С-1 эстеразы были в норме. Диагноз ангионевротического отека ставился с помощью процедур, включавших компьютерную томографию, ультразвук или при хирургической операции, симптомы прекращались после прекращения приема ингибитора АКФ. Ангионевротический отек кишечника должен быть включен в дифференциальный диагноз пациентов, принимающих ингибиторы АКФ, с болями в животе (см. раздел 4.8).

Сочетание периндоприла 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 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) (см. раздел 4.5). 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.

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АКФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта».

Анафилактические реакции при проведении процедур афереза липопротеина низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, проходящих процедуры афереза ЛПНП с помощью декстрансульфатной абсорбции, при назначении ингибиторов АКФ отмечались случаи развития угрожающих жизни анафилактических реакций. Избегать этих реакций удавалось путем временной отмены ингибитора АКФ каждый раз перед проведением афереза.

Анафилактические реакции во время десенсибилизации

Анафилактические реакции наступали у некоторых пациентов, получавших ингибиторы АКФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых). У некоторых пациентов этих реакций удавалось избежать путем временной отмены ингибитора АКФ, но они вновь наступали в случае неосторожного приема препарата.

Нейтропения /Агранулоцитоз /Тромбоцитопения /Анемия

У пациентов, принимающих ингибиторы АКФ, отмечались нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной почечной функцией и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения наступает редко. При приеме периндоприла следует соблюдать крайнюю осторожность пациентам с коллагенозно-сосудистыми заболеваниями, пациентам, проходящим иммунодепрессантную терапию, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, или тем, у кого присутствуют все эти осложняющие факторы, в особенности при уже имеющихся нарушениях функции печени. У некоторых из таких пациентов развились серьезные инфекции. В отдельных случаях интенсивная терапия антибиотиками оказывалась безуспешной. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический мониторинг лейкоцитарной формулы и проинструктировать пациентов о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (напр., боль в горле, температура).

Вазоренальная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки при применении ингибиторов АКФ повышен риск гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3). 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.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Доказано, что одновременное применение ингибиторов АКФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и вызывает снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного использования ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Если двойная блокада является абсолютно необходимой, ее следует проводить только под надзором специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, уровней электролитов и артериального давления.

Пациентам с диабетической нефропатией нельзя назначать ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II одновременно.

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. Если факт беременности подтвердился, прием ингибитора АКФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, перейти на альтернативный вид лечения (см. разделы 4.3 и 4.6).

Предосторожности при приеме

Гипотензия

Ингибиторы АКФ могут вызывать падение артериального давления. Гипотензия с клиническими проявлениями редко развивается у гипертензивных пациентов без сопутствующих заболеваний, чаще она возникает у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), например, принимающих диуретики, находящихся на диете с ограниченным потреблением соли, пациентов на диализе, пациентов, страдающих диареей или рвотой, или у пациентов с тяжелой ренин-зависимой гипертензией (см. разделы 4.5 и 4.8). Пациентам с повышенным риском наступления гипотензии с клиническими проявлениями при лечении Престансом следует проводить тщательный мониторинг артериального давления, почечной функции и уровня калия в сыворотке.

Такого же подхода следует придерживаться и при лечении тех пациентов с ишемией или цереброваскулярным заболеванием, у которых резкое падение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

В случае развития гипотензии, необходимо положить пациента на спину и, при необходимости, восполнить ОЦК путем внутривенного введения 0,9% раствора хлорида натрия (9 мг/мл). Преходящая гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего приема препарата, который обычно можно уверенно продолжать после того, как артериальное давление снова повысилось вследствие увеличения ОЦК.

Стеноз аорты и митрального клапана /гипертрофическая кардиомиопатия

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

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин.) рекомендуется индивидуальное титрование дозы отдельных компонентов (см. раздел 4.2).

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

У пациентов с почечной недостаточностью обычное медицинское обследование должно включать мониторинг уровня калия и креатинина (см. раздел 4.8).

У некоторых пациентов с двусторонним почечным артериальным стенозом или стенозом артерии единственной почки, проходящих лечение ингибиторами АКФ, отмечались случаи повышения уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке, которые были обратимыми при прекращении терапии. Это наиболее вероятно у пациентов с почечной недостаточностью. При реноваскулярной гипертензии также существует повышенный риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У некоторых пациентов с гипертензией без видимого поражения сосудов почек отмечалось повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке, обычно оно носило незначительный и преходящий характер, особенно при комбинированном приеме периндоприла и диуретика. Это наиболее вероятно у пациентов, уже страдающих почечной недостаточностью.

Печеночная недостаточность

В редких случаях прием ингибиторов АКФ сопровождался синдромом, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует в фульминантный некроз печени и (иногда) заканчивается летальным исходом. Механизм этого синдрома пока непонятен. Пациенты, получающие ингибиторы АКФ, у которых развивается желтуха или заметно повышается уровень ферментов печени, должны прекратить прием ингибитора АКФ и пройти тщательное медицинское обследование (см. раздел 4.8).

Раса

Ангионевротический отек при лечении ингибиторами АКФ чаще наступает у пациентов негроидной расы, чем у пациентов других рас.

Как и у других ингибиторов АКФ, 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 очень часто протекает на фоне низкого содержания ренина.

Кашель

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

Хирургическое вмешательство /Анестезия

При хирургическом вмешательстве или во время анестезии препаратами, вызывающими гипотензию, Престанс может блокировать образование ангиотензина II, как следствие компенсаторного высвобождения ренина. Рекомендуется прекратить лечение за день до операции. При наступлении гипотензии, которая предположительно связана с этим механизмом действия, следует увеличить ОЦК.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, проходивших лечение ингибиторами АКФ, в том числе периндоприлом, отмечались случаи повышенного содержания калия в сыворотке крови. Ингибиторы АКФ могут вызвать гиперкалиемию, так как они ингибируют секрецию альдостерона. Этот эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет,

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

сопутствующие явления, такие как обезвоженность организма, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз, одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), калиевых добавок или калийсодержащих заменителей соли, а также прием других лекарственных препаратов, вызывающих повышение уровня калия в сыворотке (например, гепарин, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол) и особенно антагонистов альдастерона или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Прием калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков и калийсодержащих заменителей соли, особенно пациентами с нарушенной функцией почек, может привести к значимому росту уровня калия в сыворотке. Гиперкалиемия может вызвать серьезную, иногда фатальную, аритмию. 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 сопутствующее назначение периндоприла и вышеуказанных препаратов считается необходимым, то их прием должен проводиться с осторожностью и при регулярном мониторинге содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Пациенты с диабетом

Пациентам с диабетом, принимающим пероральные противодиабетические препараты или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АКФ следует проводить тщательный мониторинг гликемии (см. раздел 4.5).

Связанные с амлодипином

Предосторожности при приеме

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертензивном кризе не установлена.

Сердечная недостаточность

Лечение пациентов с сердечной недостаточностью требует осторожности.

В плацебо-контролируемом исследовании длительного приема амлодипина с участием пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (классы III и IV по NYHA) в группе амлодипина было отмечено больше случаев отека легких, чем в группе плацебо (см. раздел 5.1). Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, назначать пациентам с застойной сердечной недостаточностью следует осторожно, так как у них эти препараты могут повышать риск наступления сердечно-сосудистых явлений и смертность.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и значения AUC увеличиваются. Рекомендованные для них дозы не установлены. Поэтому назначение амлодипина этим пациентам нужно начинать с низких доз. И при начале лечения, и при увеличении дозы следует соблюдать осторожность. Пациентам с тяжелым нарушением функции печени титрацию дозы следует проводить медленно и при постоянном наблюдении.

Пожилым возраст

При увеличении дозы у пожилых пациентов следует соблюдать осторожность (см. разделы 4.2 и 5.2).

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Почечная недостаточность

Эти пациенты могут принимать амлодипин в обычных дозах. Между изменением плазменной концентрации амлодипина и степенью нарушения почечной функции нет корреляционной связи. Диализу амлодипин не поддается.

Связанные с препаратом Престанс

Все перечисленные выше противопоказания, связанные с каждым из компонентов, также относятся к комбинированному препарату Престанс.

Предосторожности при приеме

Вспомогательные вещества

Таблетки содержат лактозу, поэтому данный препарат не должны принимать пациенты с редко встречающимися проблемами наследственной непереносимости галактозы, плохой абсорбцией глюкозы-галактозы или общей недостаточностью лактазы.

Взаимодействие

Комбинированный прием препарата Престанс с литием, калийсберегающими диуретиками, калиевыми добавками или дантроленом не рекомендуется (см. раздел 4.5).

4.5 Взаимодействие с другими препаратами и другие виды взаимодействия

Связанные с периндоприлом

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного использования ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопровождается повышением частоты нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности) в сравнении с использованием одного препарата, воздействующего 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).

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Хотя содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, гиперкалиемия может возникнуть у некоторых пациентов, принимающих Престанс. Некоторые препараты или фармакотерапевтические группы препаратов могут повысить вероятность развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (напр., спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АКФ,

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты, например циклоспорин и такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Комбинация этих препаратов увеличивает риск гиперкалиемии. В связи с этим комбинация препарата Престанс с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Если одновременное применение показано, их следует использовать с осторожностью и при частом мониторинге уровня калия в сыворотке крови.

Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3)

Алискирен

у пациентов с диабетом или нарушением функции почек повышается риск гиперкалиемии, ухудшения почечной функции и увеличения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Экстракорпоральные процедуры

Экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями: диализ или гемофильтрация с применением мембран с высокой ультрафильтрационной активностью (например, полиакрилонитриновых мембран) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата – повышают риск тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3). При необходимости такой терапии следует использовать другой вид мембраны для диализа или другой класс антигипертензивного средства.

Совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4)

Алискирен

У пациентов не страдающих сахарным диабетом или почечной недостаточностью, повышается риск гиперкалиемии, ухудшения почечной функции и увеличения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Совместное применение с ингибитором АКФ и блокатором рецепторов ангиотензина

В литературе имеются сообщения о том, что у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или диабетом с поражением органов-мишеней сочетанная терапия ингибитором АКФ и блокатором рецепторов ангиотензина повышает частоту гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции (вплоть до острой почечной недостаточности) по сравнению с использованием одного препарата, воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (например, сочетание ингибитора АКФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II) возможна только в отдельных случаях при тщательном контроле почечной функции, уровня калия и артериального давления.

Эстрамустин

Риск увеличения нежелательных явлений, например ангионевротического отека (отек Квинке).

Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид), соли калия

Гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно при нарушении функции почек (аддитивный гиперкалиемический эффект).

Комбинированный прием периндоприла с этими лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4). Если сопутствующее применение этих препаратов все же показано, то при их приеме следует соблюдать особую осторожность и проводить

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

частый мониторинг содержания калия в сыворотке крови. О применении спиронолактона при сердечной недостаточности см. ниже.

Литий

При комбинированном приеме лития и ингибиторов АКФ имелись случаи обратимого увеличения концентрации лития в сыворотке и случаи токсичности (тяжелая нейротоксичность). Сочетать периндоприл с литием не рекомендуется, но если комбинированный прием необходим, то следует проводить тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Совместное применение требует особой осторожности

Противодиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты)

Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АКФ и противодиабетических препаратов (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) может привести к усилению гипогликемического действия вплоть до развития гипогликемии. Это явление чаще наблюдается в течение первых недель комбинированной терапии и у пациентов с нарушением функции почек.

Диуретики без калийсберегающих свойств

После начала терапии ингибитором АКФ у пациентов, принимающих диуретики, особенно на фоне водно-электролитных нарушений, возможно чрезмерное снижение артериального давления. Для снижения риска гипотензии следует отменить диуретик и увеличить потребление жидкости и соли, после чего начинать лечение периндоприлом в низкой дозе с постепенным увеличением.

При артериальной гипертензии, когда предыдущее лечение диуретиками могло вызвать водно-электролитные нарушения, следует прекратить прием диуретика до начала лечения ингибитором АКФ с последующим возобновлением приема диуретика без калийсберегающих свойств или начать прием ингибитора АКФ в низкой дозе с постепенным увеличением.

При лечении застойной сердечной недостаточности диуретиками прием ингибитора АКФ следует начинать с очень низкой дозы, возможно после снижения дозы диуретика без калийсберегающих свойств.

Во всех случаях в течение первых недель терапии ингибитором АКФ следует контролировать почечную функцию (уровень креатинина).

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

Прием эплеренона или спиронолактона в дозировке 12,5-50 мг в сутки одновременно с низкими дозами ингибиторов АКФ

для лечения сердечной недостаточности II-IV класса (по классификации NYHA) с фракцией выброса <40% и с использованием ранее ингибиторов АКФ и петлевых диуретиков приводит к риску развития потенциально летальной гиперкалиемии, особенно при несоблюдении рекомендаций по назначению данной комбинации препаратов.

Прежде чем назначать данную комбинацию препаратов, следует убедиться в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности у пациента.

В первый месяц лечения рекомендуется проводить тщательный контроль калиемии и креатинемии, сначала раз в неделю, а затем раз в месяц.

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая ацетилсалициловую кислоту ≥ 3 г/день:

Когда ингибиторы АКФ назначаются в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (напр., с ацетилсалициловой кислотой в противовоспалительных дозировках, с ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПВС), это может ослаблять их гипотензивный эффект. Комбинированное применение ингибиторов АКФ и НПВС может повышать риск ухудшения почечной функции, включая возможную острую почечную недостаточность, и повышать содержание калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже нарушенной функцией почек. Комбинированный прием этих препаратов следует назначать 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.

Совместное применение требует осторожности

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АКФ.

Золото:

Поступали редкие сообщения о нитритоидных реакциях (симптомы, включающие покраснение лица, тошноту, рвоту и гипотензию) у пациентов, проходящих инъекционную терапию золотосодержащими препаратами (ауротиомалат натрия) и сопутствующее лечение ингибиторами АКФ, включая периндоприл.

Связанные с амлодипином

Нерекомендуемые комбинации

Дантролен (инфузия) у животных при введении верапамила и в/в введении дантролена наблюдаются фибрилляции желудочков, приводящие к летальному исходу, и сердечно-сосудистая недостаточность в сочетании с гиперкалиемией. У пациентов с возможной злокачественной гипертермией и при лечении злокачественной гипертермии, комбинации с блокаторами кальциевых каналов, такими как амлодипин, рекомендуется избегать с связи с риском наступления гиперкалиемии.

Комбинации, которые требуют особой осторожности

Индукторы СУРЗА4 после совместного применения с известными индукторами СУРЗА4 может измениться концентрация амлодипина в плазме. В связи с этим следует контролировать артериальное давление, также может потребоваться коррекция дозы во время и после комбинированной терапии, особенно мощными индукторами СУРЗА4 (например, рифампицин, *Nuregicum perforatum* [зверобой продырявленный]).

Ингибиторы СУРЗА4 одновременный прием амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами СУРЗА4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды типа эритромицина или кларитромицина, верапамил или дилтиазем) может привести к значимому росту экспозиции амлодипина. У пожилых пациентов клинические проявления этих фармакокинетических вариаций могут быть более выраженными. Поэтому им могут потребоваться клиническое наблюдение и коррекция дозы.

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, возрастает риск гипотензии. При совместном назначении амлодипина и кларитромицина рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами.

Комбинации, которые следует учитывать

Гипотензивный эффект амлодипина усиливает гипотензивный эффект других лекарственных препаратов, обладающих антигипертензивными свойствами.

Такролимус

При совместном применении с амлодипином существует риск повышения концентрации такролимуса в крови. Для профилактики токсичности такролимуса при назначении амлодипина пациенту, принимающему такролимус, требуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и корректировать его дозу при необходимости.

Ингибиторы механистической мишени рапамицина (mTOR)

Ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус) являются субстратами CYP3A. Амлодипин – слабый ингибитор CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать экспозицию ингибиторов mTOR.

Циклоспорин

Исследований взаимодействия между циклоспорином и амлодипином у здоровых добровольцев или других групп не проводилось, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых наблюдалось различное повышение концентрации циклоспорина на спаде терапевтической активности (в среднем на 0% – 40%). У пациентов, перенесших трансплантацию почки и получающих амлодипин, следует контролировать концентрацию циклоспорина и снижать его дозу при необходимости.

Симвастатин

Совместное многократное применение 10 мг амлодипина и 80 мг симвастатина приводило к повышению экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с монотерапией симвастатином. Следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг в сутки у пациентов, принимающих амлодипин.

Другие комбинации

В клинических исследованиях лекарственного взаимодействия амлодипин не влиял на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина и варфарина.

Прием амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, так как это может приводить к повышению его биодоступности у некоторых пациентов и усиливать эффект снижения артериального давления.

Связанные с препаратом Престанс

Комбинации, которые требуют особой осторожности

Баклофен

Усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать дозу антигипертензивного средства.

Комбинации, которые требуют осторожности

. гипотензивные препараты (такие как бета-блокаторы) и вазодилататоры:

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

комбинированный прием этих препаратов может привести к усилению гипотензивного эффекта периндоприла и амлодипина. Комбинированный прием с нитроглицерином, другими нитратами или вазодилататорами может привести к дальнейшему снижению артериального давления и, следовательно, должен назначаться с осторожностью;

- кортикостероиды, тетракозактид: уменьшают гипотензивный эффект (задержка соли и воды, вызванная действием кортикостероидов);
- альфа-блокаторы (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): усиление гипотензивного эффекта и повышенный риск развития ортостатической гипотензии;
- амифостин: возможное усиление гипотензивного эффекта амлодипина;
- трициклические антидепрессанты / антипсихотические препараты / анестезирующие препараты: усиление гипотензивного эффекта и повышенный риск развития ортостатической гипотензии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Учитывая эффект, который оказывают на протекание беременности и кормление грудью отдельные компоненты, входящие в состав этого комбинированного препарата, прием препарата Престанс в первый триместр беременности не рекомендуется и противопоказан во время второго и третьего триместра беременности.

Прием препарата Престанс при кормлении грудью не рекомендуется. Принимая решение о целесообразности прекращения кормления грудью или лечения препаратом Престанс следует исходить из необходимости этой терапии для матери.

Беременность

Связанные с периндоприлом

Прием ингибиторов АКФ в первый триместр беременности не рекомендуется (см. раздел 4.4). Прием ингибиторов АКФ во время второго и третьего триместра беременности противопоказан (см. разделы 4.3 и 4.4).
--

Эпидемиологические свидетельства в отношении риска тератогенности при приеме ингибиторов АКФ во время первого триместра беременности не позволяют сделать определенных выводов, тем не менее, некоторой доли риска исключить нельзя. Если продолжение терапии ингибитором АКФ не считается абсолютно необходимым, то пациентки, планирующие беременность, должны перейти на альтернативный гипотензивный препарат, безопасный профиль которого при беременности был установлен. Если факт беременности подтвердился, лечение ингибиторами АКФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, перейти на альтернативный вид лечения.

Известно, что прием ингибиторов АКФ во втором и третьем триместре беременности у человека приводит к токсичности плода (пониженная функция почек, маловодие, задержка оссификации черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

Если прием ингибиторов АКФ имел место начиная со второго триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и черепа.

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Если мать во время беременности принимала ингибиторы АКФ, то младенец должен находиться под пристальным наблюдением на предмет гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Связанные с амлодипином

Безопасность амлодипина при беременности у человека не установлена.

В исследованиях на животных при высоких дозах была отмечена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

Прием во время беременности рекомендуется только тогда, когда безопасной альтернативы не существует и когда сама болезнь сопряжена с более высоким риском для матери и плода.

Кормление грудью

Связанные с периндоприлом

Поскольку информация о приеме периндоприла в период кормления отсутствует, назначение периндоприла не рекомендуется. При кормлении, особенно новорожденных или недоношенных детей, следует отдавать предпочтение альтернативным методам лечения с установленным профилем безопасности.

Связанные с амлодипином

Амлодипин проникает в грудное молоко. Новорожденный получает долю материнской дозы, межквартильный размах которой оценивается в 3 – 7%, максимум 15%. Влияние амлодипина на новорожденных неизвестно.

При принятии решения о продолжении или прекращении кормления грудью или продолжении или прекращении терапии амлодипином следует учитывать пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии амлодипином для матери.

Фертильность

Связанные с периндоприлом

Препарат не влияет на репродуктивную функцию и фертильность.

Связанные с амлодипином

У некоторых пациентов, принимавших блокаторы кальциевых каналов, были отмечены обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов. Пока нет достаточных клинических данных о потенциальном влиянии, которое амлодипин оказывает на фертильность. В одном из исследований на крысах было выявлено неблагоприятное воздействие на фертильность у самцов (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность вождения автотранспорта и потенциально опасными механизмами

Исследований действия препарата Престанс на способность вождения автотранспорта и управления механизмами не проводилось. Амлодипин мало или незначительно влияет на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. На реакцию пациента могут отрицательно влиять головокружение, головная боль, усталость, утомляемость или тошнота. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения.

4.8 Нежелательные реакции

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

а. Общая характеристика профиля безопасности

При приеме периндоприла и амлодипина по отдельности наиболее часто отмечались следующие нежелательные реакции: отеки, сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения), нарушение вкусового восприятия, парестезия, нарушение зрения (в том числе диплопия), звон в ушах, вертиго, ощущение сердцебиения, приливы крови к лицу, гипотензия (и связанные с ней явления), одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменения в перистальтике кишечника, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отеки в области суставов (отек лодыжек), мышечные спазмы, утомляемость, астения.

б. Сводная таблица нежелательных реакций:

При приеме периндоприла и амлодипина по отдельности в клинических исследованиях и/или в пострегистрационном периоде были выявлены следующие нежелательные эффекты (представлены по классификации систем организма MedDRA и по частотности): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

Класс системы органов по MedDRA	Нежелательные эффекты	Частота НЯ	
		Амлодипин	Периндоприл
Инфекционные и паразитарные заболевания	Ринит	Нечасто	Очень редко
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	Эозинофилия	-	Нечасто*
	Лейкопения / нейтропения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
	Агранулоцитоз или панцитопения (см. раздел 4.4)	-	Очень редко
	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
	Ферментопатическая гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью G-6PDH (см. раздел 4.4).	-	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Повышенная чувствительность	Очень редко	Нечасто
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)	-	Редко

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Класс системы органов по MedDRA	Нежелательные эффекты	Частота НЯ	
		Амлодипин	Периндоприл
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая при отмене препарата (см. раздел 4.4)	-	Нечасто*
	Гипонатриемия	-	Нечасто*
	Гипергликемия	Очень редко	-
Нарушения со стороны психики	Бессонница	Нечасто	-
	Изменения настроения (включая тревожность)	Нечасто	Нечасто
	Депрессия	Нечасто	Нечасто*
	Нарушения сна	-	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость (особенно в начале лечения)	Часто	Нечасто*
	Головокружение (особенно в начале лечения)	Часто	Часто
	Головная боль (особенно в начале лечения)	Часто	Часто
	Нарушение вкусового восприятия	Нечасто	Часто
	Тремор	Нечасто	-
	Гипестезия	Нечасто	-
	Парестезия	Нечасто	Часто
	Синкопа	Нечасто	Нечасто*
	Спутанность сознания	Редко	Очень редко
	Повышенный тонус мышц	Очень редко	-
	Периферическая нейропатия	Очень редко	-
	Острое нарушение мозгового кровообращения, возможно вызванное чрезмерным снижением АД у пациентов группы риска (см. раздел 4.4)	-	Очень редко
	Экстрапирамидные нарушения (экстрапирамидный синдром)	Неизвестно	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Часто	Часто
	Диплопия	Часто	-

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Класс системы органов по MedDRA	Нежелательные эффекты	Частота НЯ	
		Амлодипин	Периндоприл
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Шум в ушах	Нечасто	Часто
	Вертиго	-	Часто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Часто	Нечасто*
	Стенокардия (см. раздел 4.4)	-	Очень редко
	Тахикардия	-	Нечасто*
	Инфаркт миокарда, возможно, вызванный чрезмерной гипотензией у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	Нечасто	Очень редко
Нарушения со стороны сосудов	Покраснение	Часто	Редко*
	Гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией)	Нечасто	Часто
	Васкулит	Очень редко	Нечасто*
	феномен Рейно		Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Часто	Часто
	Кашель	Нечасто	Часто
	Бронхоспазм	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Гипертрофический гингивит	Очень редко	-
	Боль в животе	Часто	Часто
	Тошнота	Часто	Часто
	Рвота	Нечасто	Часто
	Диспепсия	Часто	Часто
	Изменения в перистальтике кишечника	Часто	-
	Сухость во рту	Нечасто	Нечасто
	Диарея	Часто	Часто
	Запор	Часто	Часто
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
	Гастрит	Очень редко	-
Нарушения со стороны	Гепатит, желтуха	Очень редко	-

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Класс системы органов по MedDRA	Нежелательные эффекты	Частота НЯ	
		Амлодипин	Периндоприл
печени и желчевыводящих путей	Гепатит, цитолитический или холестатический (см. раздел 4.4).	-	Очень редко
	Повышение уровня печеночных ферментов (в основном на фоне холестаза)	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Отек Квинке	Очень редко	-
	Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел 4.4)	Очень редко	Нечасто
	Мультиформная эритема	Очень редко	Очень редко
	Алопеция	Нечасто	-
	Пурпура	Нечасто	-
	Нарушение окраски кожи	Нечасто	-
	Повышенное потоотделение	Нечасто	Нечасто
	Зуд	Нечасто	Часто
	Сыпь, экзантема	Нечасто	Часто
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Нечасто	Нечасто
	Фоточувствительность	Очень редко	Нечасто*
	Пемфигоид	-	Нечасто*
	Обострение псориаза	-	Редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	-
	Экфолиативный дерматит	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	Неизвестно	-
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Отек суставов (отек лодыжек)	Часто	-
	Артралгия	Нечасто	Нечасто*
	Миалгия	Нечасто	Нечасто*
	Мышечные спазмы	Часто	Часто
	Боль в спине	Нечасто	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушения мочеиспускания, ночная полиурия, поллакиурия	Нечасто	-
	Нарушение почечной функции	-	Нечасто

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Класс системы органов по MedDRA	Нежелательные эффекты	Частота НЯ	
		Амлодипин	Периндоприл
	Острая почечная недостаточность	-	Редко
	Анурия/олигурия	-	Редко*
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто
	Гинекомастия	Нечасто	-
Расстройства общего характера и в месте введения препарата	Отек	Очень часто	-
	Периферический отек	-	Нечасто*
	Повышенная утомляемость	Часто	-
	Боль в груди	Нечасто	Нечасто*
	Астения	Часто	Часто
	Боль	Нечасто	-
	Недомогание	Нечасто	Нечасто*
Лихорадка	-	Нечасто*	
Лабораторные исследования	Увеличение веса, снижение веса	Нечасто	-
	Повышение уровня мочевины в крови	-	Нечасто*
	Повышение уровня креатинина в крови	-	Нечасто*
	Повышение уровня билирубина в крови	-	Редко
	Повышение активности печеночных ферментов	-	Редко
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита	-	Очень редко
Травмы, отравления и осложнения процедур	Падение	-	Нечасто*

* Для нежелательных явлений, зарегистрированных в спонтанных сообщениях, частота рассчитана по данным клинических испытаний.

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 РК.

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

4.9 Передозировка

Информация о передозировке препарата Престанс у человека отсутствует.

Имеется ограниченная информация о преднамеренной передозировке амлодипина у людей.

Симптомы: имеющиеся данные указывают на то, что сильная передозировка может привести к чрезмерному расширению периферических сосудов и, возможно, рефлекторной тахикардии. Имеются сообщения о выраженной и, вероятно, длительной системной гипотензии, вплоть до шока с фатальным исходом.

Сообщалось о редких случаях некардиогенного отека легких в результате передозировки амлодипина; отек может начинаться отсрочено (через 24–48 часов после приема препарата) и требует искусственной вентиляции легких. Ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузку жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут быть ускоряющими факторами.

Лечение: клинически значимая гипотензия, вызванная передозировкой амлодипина, требует активной поддержки сердечно-сосудистой системы, включая частый мониторинг сердечной и дыхательной функции. Следует приподнять конечности и следить за ОЦК и объемом выделяемой мочи.

Сосудосуживающие препараты, если к их приему нет противопоказаний, могут помочь восстановить сосудистый тонус и артериальное давление. Внутривенное введение глюконата кальция может помочь устранить последствия блокады кальциевых каналов.

В некоторых случаях может быть полезно промывание желудка. У здоровых добровольцев прием активированного угля в течение 2 часов после приема амлодипина 10 мг приводил к снижению уровня абсорбции амлодипина.

Поскольку амлодипин хорошо связывается с белками плазмы, эффект от диализа представляется маловероятным.

Имеется мало данных о передозировке периндоприла у человека. Передозировка ингибиторов АКФ может вызвать следующие симптомы: артериальная гипотензия, циркуляторный шок, нарушения электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, усиленное сердцебиение, брадикардия, головокружение, тревожность и кашель.

При передозировке рекомендуется проводить внутривенную инфузию с обычным физиологическим раствором. В случае развития гипотензии пациента следует положить на спину. При возможности, следует рассмотреть вариант лечения ангиотензином II в виде инфузии и/или внутривенного введения катехоламинов. Периндоприл выводится из системного кровообращения гемодиализом (см. раздел 4.4). В случае брадикардии, резистентной к терапии, показано проведение электрокардиостимуляции. Следует постоянно контролировать жизненно важные показатели, уровень электролитов и креатинина в сыворотке.

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензиновую систему. Ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы в комбинации с другими препаратами. Ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы и блокаторы кальциевых каналов. Периндоприл и амлодипин.

код АТХ С09ВВ04.

Периндоприл

Механизм действия

Периндоприл – это ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-преобразующий фермент, АКФ). Преобразующий фермент или киназа – это экзопептидаза, которая позволяет превращать ангиотензин I в сосудосуживающий ангиотензин II, а также вызывает распад сосудорасширяющего брадикинина до неактивного гептапептида. Ингибирование АКФ приводит к снижению ангиотензина II в плазме, что ведет к повышению активности ренина в плазме (за счет ингибирования негативной обратной связи высвобождения ренина) и снижению выделения альдостерона. Так как 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 через свой активный метаболит периндоприлат. Другие метаболиты не показали *in vitro* способности ингибировать действие АКФ.

Клиническая эффективность и безопасность

Гипертензия

Периндоприл действует при артериальной гипертензии любой степени: слабой, средней 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. Как следствие, увеличивается периферический кровоток, не влияя на частоту сердечных сокращений.

Как правило, почечный кровоток увеличивается, в то время как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 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.

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

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

Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца

Многоцентровое международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование EUROPA продолжалось 4 года.

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, включающей ингибиторы тромбоцитов, гиполипидемические препараты и бета-блокаторы.

Основным критерием эффективности была композитная сумма смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, 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 привело к абсолютному значимому снижению первичной конечной точки на 1,9% (снижение относительного риска на 20 %, ДИ 95% [9,4; 28,6]) – p<0,001).

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

Данные клинических исследований по двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, Международное исследование по сравнению эффективности телмисартана при монотерапии и в комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, Исследование диабетической нефропатии, проводимое Министерством по делам ветеранов) были посвящены изучению комбинированного применения ингибитора АКФ и блокатора рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось среди пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания или сахарный диабет 2-го типа с признаками поражения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводилось у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

Данные этих исследований показали отсутствие значимого благоприятного эффекта в отношении почечных и/или сердечно-сосудистых исходов и смертности и в то же время наличие повышенного риска развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии по сравнению с монотерапией.

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Учитывая сходные фармакодинамические свойства, полученные результаты также распространяются на другие ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Следовательно, ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, Исследование преимуществ алискирена в снижении риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа) было посвящено изучению пользы от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АКФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием, или и тем, и другим. Исследование было прекращено досрочно по причине повышенного риска развития нежелательных исходов. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт количественно чаще встречались в группе алискирена по сравнению с группой плацебо, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющий особый интерес (гиперкалиемия, гипотензия и дисфункция почек), также чаще регистрировались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Амлодипин

Механизм действия

Амлодипин – это ингибитор поступления ионов кальция дигидропиридиновой группы (блокатор медленных каналов или антагонист ионов кальция), он блокирует поступление ионов кальция через мембраны в гладкомышечные клетки миокарда и сосудов.

Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим эффектом на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии окончательно не установлен, но амлодипин уменьшает ишемию следующими двумя путями:

- Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку), на преодоление которой затрачивается работа сердца. Так как частота сердечных сокращений остается стабильной, уменьшение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии миокардом и его потребности в кислороде.
- Механизм действия амлодипина, вероятно, также включает в себя расширение главных коронарных артерий и коронарных артериол как в нормальных, так и в ишемизированных зонах миокарда. Эта дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов с гипертензией разовая суточная доза амлодипина обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления на протяжении 24 часов как в положении лежа, так и стоя. Благодаря медленному началу действия амлодипин не вызывает острой гипотензии.

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

У пациентов со стенокардией разовый суточный прием амлодипина увеличивает общее время выполнения физической нагрузки, задерживает наступление приступа стенокардии и развитие депрессии сегмента ST (на 1 мм) во время ее выполнения, снижает частоту приступов стенокардии и потребление таблеток нитроглицерина.

Амлодипин не оказывает никакого неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови и подходит для лечения пациентов, страдающих бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС)

Оценка эффективности амлодипина в предупреждении клинических явлений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) была проведена в ходе независимого многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием 1997 пациентов: «Сравнение амлодипина с эналаприлом в уменьшении случаев тромбоза» / Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Из этих пациентов 663 получали амлодипин 5-10 мг, 673 пациента получали эналаприл 10-20 мг и 655 пациентов - плацебо, дополнительно к стандартному лечению статинами, бета-блокаторами, диуретиками и аспирином, в течение 2 лет. Основные результаты эффективности представлены в таблице 1. Результаты указывают на то, что при лечении амлодипином у пациентов с ИБС было зарегистрировано меньше случаев госпитализации со стенокардией и процедур реваскуляризации.

Таблица 1. Частота наступления клинически значимых результатов в исследовании CAMELOT					
<u>Сердечно-сосудистые явления, кол-во (%)</u>				<u>Амлодипин vs. плацебо</u>	
Результаты	Амлодипин	Плацебо	Эналаприл	Соотн. рисков (ДИ 95%)	Значение <i>p</i>
<u>Первичная конечная точка</u> Нежелательные сердечнососудистые явления	<u>110 (16,6)</u>	<u>151 (23,1)</u>	<u>136 (20,2)</u>	<u>0,69 (0,54-0,88)</u>	<u>0,003</u>
<u>Индивидуальные компоненты</u>					
Реваскуляризация коронарных артерий	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Госпитализация со стенокардией	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нефатальный ИМ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)		0,37
Инсульт или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)		0,15
Смерть от сердечно-сосудистого явления	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	0,73 (0,37-1,46)	0,27
Госпитализация с ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,50 (0,19-1,32)	0,46
Остановка сердца с	0	4 (0,6)	1 (0,1)		0,04

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

успешной реанимацией	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,46 (0,48-12,7)	0,24
Наступление болезни периферических сосудов				0,59 (0,14-2,47) НП	
				2,6 (0,50-13,4)	

Сокращения: ЗСН - застойная сердечная недостаточность; ДИ – доверительный интервал; ИМ - инфаркт миокарда; ТИА - транзиторная ишемическая атака.

Применение у пациентов с сердечной недостаточностью

Гемодинамические исследования и контролируемые клинические испытания с физической нагрузкой с участием пациентов, страдающих сердечной недостаточностью II-IV степени по классификации NYHA, показывают, что амлодипин не приводит к клиническим ухудшениям состояния, что подтверждается измерениями переносимости физической нагрузки, фракции выброса левого желудочка и клинической симптоматикой.

Плацебо-контролируемое исследование (PRAISE), проведенное для оценки состояния пациентов, страдавших сердечной недостаточностью III-IV степени по классификации NYHA и получавших дигоксин, диуретики и ингибиторы АКФ, показало, что амлодипин не увеличивал риск смертности или комбинированной смертности и заболеваемости сердечной недостаточностью.

При продолженном наблюдении в ходе долгосрочного плацебо-контролируемого исследования (PRAISE-2) амлодипина с участием пациентов, страдающих сердечной недостаточностью III и IV степени по классификации NYHA, без клинических симптомов или объективных данных, сопровождающих или указывающих на ишемическое заболевание, при приеме стабильных дозировок ингибиторов АКФ, наперстянки и диуретиков, амлодипин не влиял на общую сердечно-сосудистую смертность. В этой же популяции прием амлодипина сопровождался увеличением количества случаев отека легких.

Исследование терапии, направленной на предупреждение сердечных приступов (ALLHAT)

Было проведено рандомизированное двойное слепое исследование заболеваемости и смертности, получившее название Исследование гипотензивного и гиполипидемического видов лечения в предупреждении сердечных приступов (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT), в котором сравнивались новые виды медикаментозного лечения: амлодипин 2,5-10 мг/сут (блокатор кальциевых каналов) или лизиноприл 10-40 мг/сут (ингибитор АКФ) в качестве препаратов первой линии лечения в сравнении с тиазидным диуретиком хлорталидоном 12,5-25 мг/сут при гипертензии легкой и средней степени тяжести.

Всего было рандомизировано 33 357 пациентов с гипертензией в возрасте 55 лет и старше, они наблюдались, в среднем, в течение 4,9 лет. У пациентов имелся как минимум один дополнительный фактор риска ишемической болезни сердца, включая:

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

инфаркт миокарда или инсульт, перенесенные за > 6 месяцев до набора для участия в исследовании, или другое задокументированное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (всего 51,5%), диабет 2 типа (36,1%), холестерин ЛПВП < 35 мг/дл (11,6%), гипертрофия левого желудочка, установленная с помощью электрокардиограммы или эхокардиографии (20,9%), курение (21,9%).

Первичной конечной точкой является композитная сумма смертей от ишемической болезни сердца или нефатальных инфарктов миокарда. По первичной конечной точке значительных различий между терапией амлодипином и хлорталидоном не было: СР 0,98 (ДИ 95% (0,90-1,07) $p=0,65$). По вторичным конечным точкам, частота наступления сердечной недостаточности (входящей в композитную комбинированную сердечно-сосудистую конечную точку) была значительно выше в группе амлодипина, чем в группе хлорталидона (10,2% по сравнению с 7,7%; СР 1,38. (ДИ 95% [1,25-1,52] $p<0,001$)). Однако, по смертности по всем причинам значимой разницы между терапией амлодипином и хлорталидоном не было, СР 0,96 (ДИ 95% [0,89-1,02] $p=0,20$).

5.2. Фармакокинетические свойства

Скорость и степень всасывания периндоприла и амлодипина в составе Престанса незначительно отличаются от скорости и степени всасывания периндоприла и амлодипина при приеме таблеток, содержащих один компонент.

Периндоприл

Абсорбция

При приеме внутрь абсорбция периндоприла происходит быстро, максимальная концентрация достигается в течение 1 часа. Период полураспада периндоприла в плазме составляет 1 час.

Периндоприл является пролекарством. 27% принимаемой дозы периндоприла поступают 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, и, следовательно, его биодоступность, поэтому периндоприла аргинин рекомендуется принимать один раз в сутки, перорально, утром перед завтраком.

Было показано, что связь 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-преобразующим 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.

Пожилой возраст, сердечная недостаточность, почечная недостаточность

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Выведение периндоприлата замедляется у пожилых пациентов, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью (см. раздел 4.2). Поэтому, обычное медицинское наблюдение должно включать частый мониторинг уровня креатинина и калия.

Нарушение функции печени

При диализе клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

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

Амлодипин

Всасывание, распределение, связывание с белками плазмы

При приеме внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации в крови через 6-12 часов после приема. Абсолютная биодоступность по расчетам составляет 64-80%. Объем распределения равен примерно 21 л/кг. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина. Исследования *in vitro* показали, что приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина связаны с белками плазмы.

Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Метаболизм / выведение

Окончательный период полувыведения из плазмы составляет 35-50 часов, что соответствует назначению препарата один раз в сутки. Амлодипин в значительной степени метаболизируется в печени до образования неактивных метаболитов, причем 10% неизменного препарата и 60% метаболитов выводятся с мочой.

Пожилкой возраст

Время до достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме сходно у пожилых и более молодых пациентов. У пожилых отмечена тенденция к снижению клиренса амлодипина, что сопровождается увеличением AUC и периода полувыведения. Увеличение AUC и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовали ожидаемым в изучаемой возрастной группе пациентов.

Нарушение функции печени

Имеется очень мало клинических данных о назначении амлодипина пациентам с нарушением функции печени. У пациентов с печеночной недостаточностью отмечается уменьшение клиренса амлодипина, что приводит к увеличению периода полувыведения и увеличению AUC приблизительно на 40-60%.

5.3 Доклинические данные по безопасности

Периндоприл

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.

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Исследования репродуктивной токсикологии (на крысах, мышах, кроликах и обезьянах) не выявили признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако, было показано, что ингибиторы ангиотензин-преобразующего фермента, как класс, оказывают 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.

Канцерогенности в исследованиях длительного приема на крысах и мышах отмечено не было.

Амлодипин

Репродуктивная токсикология

При дозах, превышающих максимальные рекомендованные для человека дозы приблизительно в 50 раз, при расчете в мг/кг, репродуктивные исследования на крысах и мышах показали увеличение периода вынашивания, увеличение продолжительности родоразрешения и снижение выживаемости детенышей.

Снижение фертильности

При дозах до 10 мг/кг/день (что в 8 раз* превышает максимальную рекомендованную для человека дозу 10 мг, при расчете в мг/м²), влияния на фертильность у крыс, получавших амлодипин (самцы в течение 64 дней и самки за 14 дней до спаривания) обнаружено не было. В другом исследовании на крысах, в котором самцы получали амлодипина бесилат в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой для человека, при расчете в мг/кг, было обнаружено снижение уровня фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме, а также уменьшение плотности спермы и количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Карциногенез, мутагенез

У крыс и мышей, получавших амлодипин с кормом в течение 2 лет, в концентрациях, рассчитанных для обеспечения ежедневной дозы 0,5, 1,25, и 2,5 мг/кг/день, признаков карциногенеза обнаружено не было. Самая высокая доза (для мышей, близкая к, а для крыс - в 2 раза* превышающая максимальную рекомендованную клиническую дозу 10 мг при расчете в мг/м²) была близка к максимальной переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

В ходе исследований мутагенности ни на генном, ни на хромосомном уровне эффекта, связанного с препаратом, обнаружено не было.

* Из расчета веса пациента 50 кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Микрокристаллическая целлюлоза (E460)

Диоксид кремния коллоидный безводный (E551)

Магния стеарат (E470B)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в плотно закупоренном контейнере при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 30 таблеток помещают в тубы полипропиленовые, с дозирующим отверстием для постепенной выдачи таблеток. Туба закрывается пробкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей 2 г сиккативного геля.

По 1 тубе вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Специальных требований нет.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ле Лаборатуар Сервье

50, рю Карно

92284, Сюрен седекс, Франция

Тел: +33 (0)1 55 72 60 00

Электронная почта: www.servier.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

ТОО «Сервье Казахстан»

050020, г. Алматы, пр-т Достык 310г, Бизнес центр, 3 этаж

Тел.: (727) 386 76 62/63/64/70/71

Электронная почта: kazadinfo@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№015458

РК-ЛС-5№015459

РК-ЛС-5№015460

РК-ЛС-5№015461

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первичной регистрации: 29.01.2010 г.

Дата перерегистрации: 24 декабря 2014 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Решение: N078566

Дата решения: 23.08.2024

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Кенжеханова А. Ж.

(Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе