ПРЕНОЛА

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название препарата: Пренола.
Международное непатентованное название: периндоприл + амлодипин.
Лекарственная форма: таблетки для приёма внутрь.
Состав:
Пренола 5 мг + 4 мг: каждая таблетка содержит:
Амлодипин (в форме безилата) 5 мг
Периндоприл (терт-бутиламин) 4 мг
или
Пренола 5 мг + 8 мг: каждая таблетка содержит:
Амлодипин (в форме безилата) 5 мг
Периндоприл (терт-бутиламин) 8 мг
или
Пренола 10 мг + 8 мг: каждая таблетка содержит:
Амлодипин (в форме безилата) 10 мг
Периндоприл (терт-бутиламин) 8 мг
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолят, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.
Фармакотерапевтическая группа: Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы в комбинации с другими препаратами. Ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы и блокаторы кальциевых каналов. Периндоприл и амплодипин.
Код АТХ: C09BB04.
Фармакологические свойства:
Фармакодинамика:
Амлодипин.
Механизм действия:
Амлодипин – антагонист ионов кальция и блокатор медленных каналов, 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 двумя путями:
1. 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.
2. Амлодипин расширяет главные коронарные артерии и коронарные артериолы, при этом увеличивается поступление кислорода в миокард у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).
Фармакодинамические эффекты:
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.
У пациентов с 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 неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови и подходит для лечения пациентов, страдающих бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.
Периндоприл.
Механизм действия:
Периндоприл – ингибитор фермента, конвертирующего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АКФ). АКФ, или киназа II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и распад брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. Ингибирование АКФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что вызывает увеличение активности ренина плазмы крови (по механизму "отрицательной обратной связи") и уменьшение секреции альдостерона.
Поскольку АКФ инактивирует брадикинин, ингибирование АКФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы (при этом также активируется система простагландинов). Возможно, что этот эффект является частью механизма гипотензивного действия ингибиторов АКФ, а также механизма развития некоторых побочных эффектов (например, кашля).
Периндоприл действует через свой активный метаболит периндоприлат. Другие метаболиты не показали способности ингибировать действие АКФ *in vitro*.
Фармакодинамические эффекты:
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 уровень гломерулярной 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: остаточный эффект составляет 87%-100% от максимального.
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 периндоприл оказывает сосудорасширяющие действие, улучшает эластичность крупных артерий и уменьшает соотношение потока/просвета малых артерий.
Фармакокинетика:
Фармакокинетические показатели периндоприла и амлодипина в составе препарата Пренола и при приеме таблеток, содержащих один компонент, отличаются незначительно.
Амлодипин.
Абсорбция. При приеме внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации в крови через 6-12 часов после приема. Абсолютная биодоступность составляет 64-80%.
Распределение. Объем распределения равен примерно 21 л/кг. Исследования *in vitro* показали, что приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.
Биотрансформация. Амлодипин в значительной степени метаболизируется в печени до образования неактивных метаболитов.
Элиминация. Окончательный период полувыведения из плазмы составляет 35-50 часов, что соответствует назначению препарата один раз в сутки, 60% принятой дозы выводятся с мочой, 10% в виде неизмененного амлодипина.
Пожилые пациенты. Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме одинаковы у пожилых и молодых пациентов. У пожилых пациентов клиренс амлодипина снижается, что сопровождается увеличением AUC и T1/2. Увеличение AUC и T1/2 у пациентов с застойной сердечной недостаточностью было таким же как ожидаемое у пациентов изучаемой возрастной группы.
*Нарушение функции печени.*Клинические данные о применении амлодипина у пациентов с нарушением функции печени весьма ограничены. У пациентов с печеночной недостаточностью был снижен клиренс амлодипина, в результате чего удлинялся T1/2 и увеличивалась AUC приблизительно на 40-60%.
Периндоприл.
Абсорбция. При приеме внутрь абсорбция периндоприла происходит быстро, максимальная концентрация достигается в течение 1 часа. Период полураспада периндоприла в плазме составляет 1 час. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме достигается через 3-4 часа после приема препарата.
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 (АКФ), но зависит от концентрации препарата.
Биотрансформация. Периндоприл является пролекарством. 27% принятой дозы периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Кроме активного периндоприлата в организме образуется еще пять неактивных метаболитов.
Прием пищи снижает превращение периндоприла в периндоприлат, и, следовательно, его биодоступность; поэтому периндоприл рекомендуется принимать один раз в сутки, перорально, утром перед завтраком.
Элиминация. Периндоприлат выделяется с мочой, окончательный период полувыведения его свободной фракции составляет около 17 часов, что позволяет достичь равновесного состояния за 4 дня.
Линейность (нелинейность). Связь между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме является линейной.
Пожилые пациенты, сердечная, почечная недостаточность.
Выведение периндоприлата замедляется у пожилых пациентов, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью. Поэтому, обычное медицинское наблюдение должно включать регулярный мониторинг уровня креатинина и калия.
Нарушение функции печени.
При диализе клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин. Кинетика периндоприла меняется у пациентов с циррозом печени: печеночный клиренс исходной молекулы замедляется вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата не снижается, поэтому подбора дозировки не требуется.
Показания к применению
Препарат Пренола показан к применению у взрослых:
в качестве заместительной терапии при лечении эссенциальной гипертензии и/или стабильной ишемической болезни сердца у пациентов, контроль давления у которых осуществляется посредством комбинированной терапии монопрепаратами периндоприла и амлодипина в таких же дозах.
Противопоказания:
Связанные с амлодипином.
- тяжелая артериальная гипотензия;
- повышенная чувствительность к амлодипину или любому другому дигидропиридину;
- шок, включая кардиогенный шок;
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, тяжелый стеноз аорты);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

Связанные с периндоприлом.
- повышенная чувствительность к периндоприлу или любому другому ингибитору АКФ;
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АКФ;
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- беременность и период лактации;
- одновременный прием с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека;
- экстракорпоральное лечение, ведущее к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями;
- выраженный двусторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии единственной функционирующей почки.

Связанные с препаратом Пренола.
Все противопоказания, относящиеся к каждому из перечисленных выше монокомпонентов, должны применяться и к фиксированной комбинации Пренола.
- повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ;
- одновременное применение препарата Пренола с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60мл/мин/1,73 м²).

Беременность и период лактации:
Учитывая влияние отдельных компонентов данного комбинированного препарата на беременность и период лактации прием препарата Пренола в первом триместре беременности не рекомендуется. Применение препарата Пренола во время второго и третьего триместра беременности противопоказано.
Прием препарата Пренола в период лактации не рекомендуется. Следовательно, при приеме решения о целесообразности прекращения кормления грудью или отмене лечения препаратом Пренола следует учитывать важность и необходимость этой терапии для матери.
Способ применения и дозы:
Для приёма внутрь.
Одну таблетку препарата Пренола желательно принимать утром, перед приемом пищи, один раз в день.
Фиксированная комбинация доз препарата не подходит для начальной терапии. При необходимости, подбор дозы препарата следует проводить после ранее проведенного титрования дозы отдельных компонентов.
Пациенты с почечной недостаточностью и пациенты пожилого возраста:
Выведение периндоприлата у пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью замедлено. Поэтому у таких пациентов необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови. Пренола может применяться пациентам с КК 60 мл/мин без коррекции дозы, пациентам с КК < 60 мл/мин рекомендуется индивидуальное титрование дозы отдельных компонентов.
Между изменением плазменной концентрации амлодипина и степенью нарушения почечной функции нет корреляционной связи.
Пациенты с нарушением функции печени:
Режим дозирования для пациентов с печеночной недостаточностью не установлен. Поэтому, при применении препарата Пренола следует соблюдать осторожность.
Рекомендации по дозировке у пациентов с нарушениями функции печени от легкой до умеренной степени не были установлены; поэтому при подборе дозировки следует соблюдать осторожность и начинать применение с нижнего предела диапазона. Для определения оптимальной начальной и поддерживающей дозы для пациентов с нарушением функции печени необходимо индивидуальное титрование с использованием комбинации отдельных монокомпонентов амлодипина и периндоприла. Фармакокинетика амлодипина при тяжелых нарушениях функции печени не изучалась. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени амлодипин следует назначать, начиная с минимальной дозы и медленно титровать.
Побочные действия:
Наиболее часто регистрируемые нежелательные реакции при монотерапии амлодипином и периндоприлом: отек, сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале терапии), дисгевзия, парестезия, нарушение зрения (включая диплопию), шум в ушах, вертиго, учащенное сердцебиение, приливы, гипотензия (и последствия, связанные с гипотензией), одышка, кашель, боли в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменения в перистальтике кишечника, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отек суставов (отек лодыжек), мышечные судороги, усталость, астения.
Следующие нежелательные реакции наблюдались во время монотерапии амлодипином или периндоприлом и классифицировались по классам систем органов MedDRA:
Амлодипин.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - ощущение сердцебиения, периферические отеки (отечность лодыжек и стоп); нечасто - чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, васкулит; редко - развитие или усугубление хронической сердечной недостаточности; очень редко - нарушения ритма (брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцание предсердий), инфаркт миокарда, боль в грудной клетке, мигрень.
Со стороны ЦНС: часто - головная боль, головокружение, повышенная утомляемость; нечасто - недомогание, обморок, астения, гипестезия, парестезии, периферическая невропатия, тремор, бессонница, эмоциональная лабильность, необычные сновидения, нервозность, депрессия, тревога; редко - судороги, апатия, ажитация; очень редко - атаксия, амнезия.
Со стороны органа зрения: нечасто - нарушение зрения, диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах.
Со стороны системы кроветворения: очень редко - тромбоцитопения, лейкопения, тромбоцитопеническая пурпура.
Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка, ринит; очень редко - кашель.
Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, абдоминальная боль; нечасто - рвота, изменение режима дефекации (в т.ч. запор, метеоризм), диспепсия, диарея, анорексия, сухость во рту, жажда, извращение вкуса; редко - гиперплазия десен, повышение аппетита; очень редко - гастрит, панкреатит, гипербилирубинемия, желтуха (обычно холестатическая), повышение активности печеночных трансаминаз, гепатит.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - поллакиурия, болезненные позывы на мочеиспускание, никтурия; очень редко - дизурия, полиурия.
Со стороны половой системы и молочной железы: нечасто - импотенция, гинекомастия.
Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - артралгия, судороги мышц, артроз, миалгия (при длительном применении), боль в спине; редко - миастения.
Со стороны кожных покровов: редко - повышенная потливость; очень редко - холодный липкий пот, ксеродермия, алопеция, дерматит, пурпура, нарушение пигментации кожи.
Аллергические реакции: нечасто - кожный зуд, сыпь; очень редко - ангионевротический отек, многоформная эритема, крапивница.
Прочие: нечасто - звон в ушах, увеличение/снижение массы тела, озноб, носовое кровотечение; очень редко - паросмия, гипергликемия
Периндоприл.
Со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС): часто — чрезмерное снижение АД и связанные с этим симптомы, в том числе ортостатическая гипотензия; нечасто — васкулит, тахикардия, ощущение сердцебиения; очень редко — нарушения сердечного ритма, стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска.
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — мышечные спазмы; нечасто — артралгия, миалгия.
Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — нарушение функции почек; редко — усугубление или развитие почечной недостаточности.
Со стороны репродуктивной системы: нечасто — эректильная дисфункция.
Со стороны органов дыхания: часто — «сухой» кашель, затруднения дыхания, одышка; нечасто — бронхоспазм, боль в грудной клетке; очень редко — эозинофильная пневмония, ринит.
Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, рвота, боль в животе, изменение вкуса, диарея или запоры, диспепсия; нечасто — сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко — панкреатит, гепатит (холестатический или цитолитический), ангионевротический отек кишечника.
Со стороны нервной системы: часто — головная боль, чрезмерная утомляемость, головокружение, снижение аппетита, шум в ушах, нарушение зрения, судороги, парестезия, вертиго; нечасто — лабильность настроения, бессонница, сонливость, обморок; очень редко — спутанность сознания.
Аллергические реакции: часто — кожные высыпания, зуд; нечасто — крапивница, ангионевротический отек лица, губ, верхних и нижних конечностей, слизистых оболочек, языка, голосовых связок и/или гортани, фотосенсибилизация, пузырчатка, крапивница; очень редко — мультиформная экссудативная эритема.
Общие расстройства и симптомы: часто — астения; нечасто — повышенное потоотделение, периферические отеки, слабость, лихорадка, падения.
Лабораторные показатели: часто — гиперкреатининемия, протеинурия, гиперкалиемия; гиперурикемия; редко (при длительном применении в высоких дозах) — нейтропения, лейкопения, гипогемоглобинемия, тромбоцитопения, снижение гематокрита; очень редко — агранулоцитоз, панцитопения, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, гемолитическая анемия (на фоне дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).
Имеются спонтанные сообщения о следующих побочных реакциях: нечасто — эозинофилия, гипонатриемия.
Передозировка:
Данные по передозировке препарата Пренола отсутствуют.
Опыт преднамеренной передозировки амлодипина у человека ограничен. Большая передозировка может привести к чрезмерной периферической вазодилатации с последующей выраженной и, возможно, стойкой системной гипотензией. Любая артериальная гипотензия, вызванная передозировкой амлодипина, требует мониторинга в кардиологическом отделении интенсивной терапии. Применение сосудосуживающих препаратов может быть целесообразным для восстановления сосудистого тонуса и артериального давления при условии отсутствии противопоказаний к его использованию. Внутривенное введение глюконата кальция может быть целесообразно для устранения блокады кальциевых каналов.
Амлодипин не выводится при гемодиализе.
Симптомы: Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АКФ, могут включать артериальную гипотензию, циркуляторный шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, ощущение сердцебиения, брадикардию, головокружение, беспокойство и кашель.
Лечение: Для лечения передозировки рекомендуется в/в инфузия физиологического раствора. При выраженной артериальной гипотензии пациента следует уложить в положение лежа на спине с приподнятыми ногами. При необходимости может быть в/в введен ангиотензин II и/или раствор катехоламинов. Периндоприл может быть выведен из системного кровотока с помощью гемодиализа. При развитии устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться установка искусственного водителя ритма. Необходимо постоянно контролировать показатели основных жизненных функций организма, концентрацию электролитов и креатинина в сыворотке крови.
Взаимодействия с другими лекарственными средствами:
Связанное с периндоприлом.
Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного применения 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.
Препараты, вызывающие гиперкалиемию.
Некоторые препараты или классы препаратов могут повышать частоту возникновения гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие препараты, ингибиторы АКФ, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарины, иммунодепрессанты, например, циклоспорин или такролимус, триметоприм и фиксированная комбинация с сульфаметоксазолом (Ко-тримоксазол). Сочетание Препарата Пренола с данными препаратами повышает риск гиперкалиемии.
Одновременное применение противопоказано.
Алискирен.
У пациентов с диабетом или почечной недостаточностью повышается риск гиперкалиемии, нарушения функции почек, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти.
Экстракорпоральное лечение.
Экстракорпоральные виды лечения, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями, например, гемодиализ или гемофильтрация с некоторыми мембранами с высокой гидравлической проницаемостью (например, полиакрилнитрильная мембрана) и аферез липопротеинов низкой плотности с декстрансульфатом в связи с повышением риска тяжелых анафилактоидных реакций. При необходимости такого лечения следует использовать другие типы диализных мембран или иной класс гипотензивных препаратов.
Ингибиторы нейтральной эндопептидазы.
Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АКФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).
При одновременном применении ингибиторов АКФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АКФ следует применять не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил.
Противопоказано применение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АКФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АКФ.
Тканевые активаторы плазминогена.
В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АКФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта
Одновременное применение не рекомендовано.
Одновременное применение ингибиторов АКФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.
В литературе были описаны случаи, когда у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременное применение ингибитора АКФ и блокатора рецепторов ангиотензина было связано с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, с помощью комбинации ингибитора АКФ и антагониста рецепторов ангиотензина II) должна быть ограничена единичными случаями с тщательным мониторингом функции почек, уровня калия и артериального давления.
Эстрамустин.
Риск повышения частоты нежелательных эффектов, таких как отек Квинке (ангиоотек).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол).
Пациенты, принимающие препарат Пренола одновременно с ко-тримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол), могут подвергаться повышенному риску развития гиперкалиемии.
Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид), соли калия.
Гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно при сочетании с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемический эффект).
Сочетание периндоприла с упомянутыми выше препаратами не рекомендуется. Если сопутствующее применение этих препаратов показано, несмотря на возможные осложнения, то при их приеме следует соблюдать особую осторожность и проводить регулярный мониторинг содержания калия в сыворотке крови. Информация относительно применения спиронолактона при сердечной недостаточности представлена ниже.
Литий.
При одновременном приеме препаратов лития и ингибиторов АКФ были зарегистрированы случаи обратимого увеличения концентрации лития в сыворотке и токсического воздействия (тяжёлая нейротоксичность). Применение периндоприла с препаратами лития не рекомендуется, но если необходимо одновременное применение, то следует проводить тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови.
Одновременное применение требует особой осторожности.
Противодиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты).
Эпидемиологические исследования позволяют предположить, что одновременное применение ингибиторов АКФ и противодиабетических препаратов (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) может вызывать усиление гипогликемического эффекта с риском развития гипогликемии. Возникновения этого феномена более вероятно на протяжении первой недели комбинированного лечения и у пациентов с почечной недостаточностью.
Диуретики, не относящиеся к калийсберегающим.
У пациентов, принимающих диуретики, особенно у пациентов с сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК) и/или нарушением электролитного баланса, после начала лечения ингибитором АКФ может наблюдаться выраженное снижение артериального давления. Риск развития артериальной гипотензии можно уменьшить путем отмены диуретика, увеличения ОЦК или коррекцией электролитного баланса перед началом приема препарата Пренола, а также применяя периндоприл в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.
При артериальной гипертензии, когда применение диуретиков может вызвать дефицит ОЦК/нарушение водно-электролитного баланса, их следует отменить перед началом приема ингибитора АКФ (в этом случае диуретик, который не является калийсберегающим позднее может быть назначен вновь), или начать терапию ингибитором АКФ в низкой дозе с последующим постепенным ее повышением.
У пациентов с *ХСН, получающих лечение диуретиками*, начинать лечение ингибитором АКФ следует с очень низких доз и, по возможности, после снижения дозы применяемого одновременно диуретика, который не является калийсберегающим.
Во всех случаях, во время первой недели терапии ингибитором АКФ следует контролировать функцию почек (уровни креатинина).
Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон).
При применении эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АКФ:
При лечении сердечной недостаточности функционального класса II-IV (NYHA) с фракцией выброса <40% у пациентов, которые ранее получали ингибиторы АКФ и петлевые диуретики повышается риск гиперкалиемии, потенциально летальной, особенно при несоблюдении рекомендаций относительно применения такой комбинации препаратов.
Перед началом применения этого сочетания препаратов следует проверить отсутствие у пациента гиперкалиемии и почечной недостаточности.
На протяжении первого месяца лечения рекомендуется тщательный мониторинг калиемии и креатинемии, а далее его следует проводить ежемесячно.
Рацекадотрил.
Сообщалось о развитии ангионевротического отека на фоне приема ингибиторов АКФ (таких как периндоприл). Риск развития ангионевротического отека может возрасти при одновременном применении рацекадотрила (противодиарейное средство).
Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус).
Пациенты, одновременно получающие терапию ингибиторами mTOR, могут подвергаться повышенному риску развития ангионевротического отека.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе 3 г/день.
При применении ингибиторов АКФ в сочетании с НПВП (например, с ацетилсалициловой кислотой в противовоспалительных дозировках, с ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПВП) возможно снижение их гипотензивного эффекта. Комбинированное применение ингибиторов АКФ и НПВП может повысить риск нарушения функции почек, включая возможность развития острой почечной недостаточности, и привести к повышению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже имеющейся почечной недостаточностью. При одновременном применении этих препаратов, особенно пожилым пациентам, следует соблюдать осторожность. Необходимо следить за достаточной гидратацией пациентов. В начале комбинированной терапии, а также периодически во время терапии, следует проводить контроль функции почек.
Одновременное применение требует осторожности.
Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин).
У пациентов, одновременно получающих ингибитор АКФ, повышен риск развития отека Квинке в результате снижения глиптином активности дипептидилпептидазы IV (DPP-IV).
Симпатомиметики.
Симпатомиметики могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АКФ.
Препараты золота.
Относительно пациентов, проходящих инъекционную терапию золотосодержащими препаратами (ауротиомалат натрия) и сопутствующее лечение ингибиторами АКФ, включая периндоприл, поступали редкие сообщения о нитритоидных реакциях (симптомы которых включали покраснение лица, тошноту, рвоту и гипотензию).

Связанное с амлодипином.
Одновременное применение не рекомендовано.
Дантролен (инфузия).
В связи с риском гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного приема препарата Пренола, который содержит амлодипин, с блокаторами кальциевых каналов у пациентов с риском злокачественной гипертермии и при ее лечении.
Одновременное применение требует особой осторожности.
Ингибиторы изофермента CYP3A4.
Одновременный прием амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторами протеазы, азольными противогрибковыми препаратами, макролидными антибиотиками, такими как эритромицин или кларитромицин, верапамилом или дилтиаземом), может привести к значительному повышению экспозиции амлодипина, что повышает риск возникновения гипотензии. У пожилых пациентов клинические проявления этих фармакокинетических вариаций могут быть более выраженными. Поэтому им могут потребоваться клиническое наблюдение и коррекция дозы препарата Пренола.
Индукторы изофермента CYP3A4.
При одновременном применении известных индукторов изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме может варьировать. Таким образом, необходимо контролировать артериальное давление, следует рассмотреть возможность коррекции дозы амлодипина во время, и после одновременного приема, особенно с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, препараты зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum)).
Одновременное применение, которое следует принимать во внимание.
Гипотензивное действие амлодипина усиливает действие других гипотензивных препаратов.
Такролимус.
Существует риск повышения концентраций такролимуса при его совместном применении с амлодипином, но фармакокинетический механизм этого взаимодействия до конца не изучен. Во избежание токсичности такролимуса применение амлодипина у пациентов, получающих такролимус, требует мониторинга концентрации такролимуса и коррекции дозы такролимуса в случае необходимости.
Кларитромицин.
Кларитромицин является ингибитором изофермента CYP3A4. У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения артериального давления. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.
Ингибиторы механистической мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR).
Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус представляют собой субстраты изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.
Циклоспорин.
Не проводились исследования лекарственных взаимодействий циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев или в других популяциях, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почек, у которых наблюдалось вариабельное увеличение остаточной концентрации циклоспорина (в среднем 0 – 40%). Необходимо рассмотреть вопрос о контроле концентрации циклоспорина у пациентов, перенесших трансплантацию почек, получающих амлодипин, а также сократить дозы циклоспорина, если это необходимо.
Симвастатин.
Одновременное применение амлодипина с симвастатином в дозе 80 мг приводило к увеличению экспозиции симвастатина до 77% по сравнению с монотерапией симвастатином. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки.
Другие комбинации.
В клинических исследованиях взаимодействия амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.
Одновременное применение амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, так как у некоторых пациентов в результате повышения биодоступности амлодипина может усиливаться гипотензивное действие.

Связанное с препаратом Пренола.
Одновременное применение требует особой осторожности.
Баклофен.
Возможно усиление гипотензивного эффекта. Необходим мониторинг артериального давления и функции почек, и, при необходимости, коррекция дозы гипотензивного препарата.
Одновременное применение, которое следует принимать во внимание.
Гипотензивные препараты (такие как бета-адреноблокаторы) и вазодилататоры:
- одновременное применение с этими средствами может привести к усилению гипотензивного эффекта периндоприла и амлодипина;
- одновременное применение с нитроглицерином, другими нитратами или вазодилататорами может привести к дополнительному снижению артериального давления и поэтому требует осторожности.
- Кортикостероиды, тетракозактид: снижают гипотензивный эффект (задержка электролитов и жидкости под действием кортикостероидов).
- Альфа-адреноблокаторы (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): усиление гипотензивного эффекта и повышение риска развития ортостатической гипотензии.
- Амифостин: может потенцировать гипотензивный эффект амлодипина.
- Трициклические антидепрессанты/антипсихотические препараты /анестезирующие препараты: усиление гипотензивного эффекта и повышение риска развития ортостатической гипотензии.

Особые указания:

Связанные с амлодипином.
Специальные предупреждения при приеме.
Безопасность и эффективность амлодипина при гипертензивном кризе не установлена.
Пациенты с нарушением функции печени:
$T1_{/2}$ амлодипина увеличивается, и значения AUC выше у пациентов с нарушением функции печени; рекомендации по дозировке не были установлены. Поэтому применение амлодипина следует начинать с нижнего предела диапазона доз и соблюдать осторожность как при начале применения, так и при увеличении дозировки. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью требуется медленное титрование дозы и тщательное наблюдение.
Пациенты с сердечной недостаточностью:
Пациентам с застойной сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, так как амлодипин может повышать риск сердечно-сосудистых явлений и смертность.
Пациенты с почечной недостаточностью:
Амлодипин может применяться пациентам с почечной недостаточностью в обычных рекомендуемых дозах. Концентрации амлодипина в плазме не зависят от степени почечной недостаточности. Амлодипин не выводится при диализе.
Пожилые пациенты:
У пациентов пожилого возраста увеличение дозы должно проводиться с осторожностью.

Связанные с периндоприлом.
Повышенная чувствительность/ангионевротический отек:
У пациентов, которые получали ингибиторы АКФ, в том числе периндоприл, были зарегистрированы редкие случаи возникновения ангионевротического отека (отека Квинке) лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и или гортани. Такая реакция может возникнуть в любое время на протяжении лечения. В таких случаях прием препарата Пренола 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 облегчали симптомы.
Ангионевротический отек гортани может привести к летальному исходу. При отеке языка, голосовой щели или гортани, при котором вероятна обструкция дыхательных путей, следует немедленно оказать первую помощь. Она может включать применение адреналина и/или поддержание проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и окончательного исчезновения симптомов.
Риск развития ангионевротического отека при приеме препарата Пренола может быть повышен у пациентов, перенесших ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АКФ.
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 ангиоотек лица и уровни С-1 эстеразы были в норме. Диагноз отека Квинке ставили с помощью процедур, включавших компьютерную томографию, ультразвуковое обследование, томографию брюшной полости или при хирургической операции; симптомы прекращались после прекращения приема ингибитора АКФ.
В связи с повышенным риском развития ангионевротического отека противопоказано одновременное применение периндоприла с комбинацией сакубитрил/валсартан. Применение комбинации сакубитрил/валсартан возможно не раньше, чем через 36 ч после приема последней дозы периндоприла. Если терапия сакубитрилом/валсартаном прекращена, применение периндоприла возможно не раньше, чем через 36 ч после приема последней дозы комбинации сакубитрил/валсартан. При одновременном применении ингибиторов АКФ с другими ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека. У пациентов, получающих периндоприл, перед назначением ингибиторов энкефалиназы (например, рацекадотрила) необходимо провести тщательную оценку соотношения риск/польза.
Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус):
У пациентов, одновременно получающих терапию ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус, вилдаглиптин), может повышаться риск развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка с, или без нарушения функции дыхания).
Отек Квинке с поражением кишечника следует рассматривать при дифференциальном диагнозе у пациентов, принимающих ингибиторы АКФ, с болями в животе.
Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП:
В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АКФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана 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:
У некоторых пациентов, получавших ингибиторы АКФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых), возникали анафилактоидные реакции. У тех же пациентов этих реакций удавалось избежать путем временной отмены ингибиторов АКФ, но они вновь наступали в случае случайного повторного приема препарата.
Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия:
У пациентов, принимающих ингибиторы АКФ, отмечались нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с сохраненной функцией почек и отсутствием других осложняющих факторов нейтропения возникала редко. Следует соблюдать предельную осторожность при применении периндоприла пациентам с коллагенозами, пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, или тем, у кого присутствуют все эти осложняющие факторы, в особенности при уже имеющихся нарушениях функции почек. У некоторых из таких пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, и в отдельных случаях интенсивная терапия антибиотиками оказывалась неэффективной. При применении периндоприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический мониторинг уровня лейкоцитов и информировать их о необходимости сообщать о любых признаках инфекционного заболевания (например, боль в горле, повышение температуры).
Реноваскулярная гипертензия:
При применении ингибиторов АКФ у пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной функционирующей почки повышен риск гипотензии и почечной недостаточности. Дополнительным предрасполагающим фактором может быть лечение диуретиками. Снижение функции почек может сопровождаться незначительными изменениями уровня 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.
Если двойная блокада является абсолютно необходимой, ее следует проводить только под контролем врача и при условии регулярного тщательного мониторинга функции почек, уровней электролитов и артериального давления.
Пациентам с диабетической нефропатией не следует применять ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II одновременно.
Первичный гиперальдостеронизм:
У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом гипотензивные препараты, действующие путем угнетения ренин-ангиотензиновой системы, как правило, неэффективны. Поэтому применение этого препарата таким пациентам не рекомендуется.
Специальные предупреждения при приеме:
Гипотензия:
Ингибиторы АКФ могут вызывать значительное снижение артериального давления. Гипотензия с клиническими проявлениями редко развивается у пациентов с гипертензией без сопутствующих заболеваний. Она чаще возникает у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК) (принимающих диуретики, находящихся на диете с ограниченным потреблением соли, пациентов на диализе, пациентов с диареей или рвотой) или у пациентов с тяжелой ренинзависимой гипертензией. Пациентам с повышенным риском развития гипотензии с клиническими проявлениями при лечении препаратом Пренола следует проводить тщательный мониторинг артериального давления, почечной функции и уровня калия в сыворотке.
Такой же подход должен применяться для пациентов с ишемической болезнью сердца или нарушениями мозгового кровообращения, у которых выраженное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или к инсульту.
В случае развития гипотензии необходимо положить пациента на спину и, при необходимости, следует ввести внутривенно 0,9% (9 мг/мл) раствор хлорида натрия. Преходящая гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего приема препарата, который обычно можно продолжать после повышения артериального давления вследствие увеличения ОЦК.
Стеноз аорты и митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия:
Ингибиторы АКФ следует с особой осторожностью применять пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выносящего тракта левого желудочка, например, со стенозом аорты или гипертрофической кардиомиопатией.
Почечная недостаточность:
При нарушении функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин) рекомендуется индивидуальное титрование дозы отдельных компонентов препарата.
Регулярный мониторинг уровня калия и креатинина является частью врачебного наблюдения для пациентов с почечной недостаточностью.
У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии 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. Такие изменения наиболее вероятны у пациентов с почечной недостаточностью. При реноваскулярной гипертензии также повышен риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У некоторых пациентов с гипертензией без видимого первичного поражения сосудов почек возникало повышение уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке, которое обычно было незначительным и преходящим, особенно при комбинированном приеме периндоприла и диуретика. Это наиболее вероятно у пациентов с имеющейся почечной недостаточностью.
Печеночная недостаточность:
В редких случаях прием ингибиторов АКФ сопровождался синдромом, который начинался с холестатической желтухи, прогрессировал в фульминантный некроз печени и (иногда) заканчивался летальным исходом. Механизм развития этого синдрома пока непонятен. Пациенты, получающие АКФ ингибиторы, у которых развивается желтуха или заметно повышается уровень ферментов печени, должны прекратить прием АКФ ингибитора и пройти соответствующее медицинское обследование.
Кашель:
При применении АКФ ингибиторов было отмечено возникновение кашля. Характерен непродуктивный, непрекращающийся кашель, который проходит с прекращением терапии. Кашель, вызванный приемом ингибитора АКФ, следует рассматривать при дифференциальном диагнозе кашля.
Хирургическое вмешательство/анестезия:
При объемном хирургическом вмешательстве или во время анестезии препаратами, вызывающими гипотензию, препарат Пренола может блокировать образование ангиотензина II вследствие компенсаторного высвобождения ренина. Препарат Пренола следует отменить за день до операции. При развитии гипотензии, которая предположительно связана с этим механизмом действия, ее можно корректировать путем повышения ОЦК.
Гиперкалиемия:
У некоторых пациентов, проходивших лечение ингибиторами АКФ, в том числе периндоприлом, отмечалось повышение содержания калия в сыворотке крови. Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, нарушение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, некоторые состояния, такие как обезвоживание организма, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз, одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), препаратов калия 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). Прием препаратов калия, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей соли, особенно пациентам с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке. Гиперкалиемия может вызвать тяжелую, иногда летальную, аритмию. Если одновременное применение периндоприла и какого-либо из вышеуказанных препаратов считается необходимым, их следует применять с осторожностью и при частом мониторинге содержания калия в сыворотке крови.
Пациенты с сахарным диабетом:
Пациентам с сахарным диабетом, принимающим пероральные противодиабетические препараты или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АКФ следует проводить тщательный мониторинг гликемии.

Связанные с препаратом Пренола.
Все указания, связанные с каждым компонентом в отдельности, относятся также и к фиксированной комбинации Пренола.
Специальные предупреждения при приеме.
Взаимодействие:
Одновременное применение препарата Пренола с препаратами лития, калийсберегающими диуретиками или препаратами калия не рекомендуется.
Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами:
Исследований влияния препарата Пренола на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами не проводились. При управлении транспортными средствами или механизмами следует учитывать, что иногда может возникнуть головокружение или усталость.

Форма выпуска:
Пренола 5 мг + 4 мг: 10 таблеток для приёма внутрь в каждом блистере.
3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.
Пренола 5 мг + 8 мг: 10 таблеток для приёма внутрь в каждом блистере.
3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.
Пренола 10 мг + 8 мг: 10 таблеток для приёма внутрь в каждом блистере.
3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Условия хранения:
Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:
30 месяцев. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска:
По рецепту врача.

Произведено для:
Vegapharm LLP
Лондон, Великобритания
Производитель:
Адамед Фарма С.А.,
Польша

Vegapharm