МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПАРНАВЕЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Парнавел

Международное непатентованное наименование: периндоприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка содержит *действующее вещество*: периндоприла эрбумин 4 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза (сахар молочный) – 66,5 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 19,0 мг, крахмал кукурузный – 7,0 мг; повидон (поливинилпирролидон) – 2,5 мг; магния стеарат – 1,0 мг.

Описание: таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с риской с одной стороны и фаской с двух сторон.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ингибитор

Код АТХ: [C09AA04]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Периндоприл представляет собой ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II - ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). АПФ, или кининаза, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

Подавление АПФ приводит к снижению содержания ангиотензина II в плазме крови, в результате чего повышается активность ренина в плазме крови (вследствие угнетения

111858

отрицательной обратной связи, которая препятствует высвобождению ренина) и снижается секреция альдостерона.

Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом активируется система простагландинов.

Периндоприл уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что приводит к снижению артериального давления (АД). При этом периферический кровоток ускоряется, однако частота сердечных сокращений (ЧСС) не возрастает.

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту, периндоприлату. Другие метаболиты периндоприла не оказывают ингибирующего действия на АПФ in vitro.

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести.

На фоне применения препарата отмечается снижение как систолического, так и диастолического АД в положении пациенты «лежа» и «стоя».

Периндоприл уменьшает ОПСС, что приводит к снижению АД, при этом периферический кровоток ускоряется без изменения ЧСС.

Как правило, периндоприл приводит к увеличению почечного кровотока, скорость клубочковой фильтрации при этом не изменяется.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов.

Через 24 часа после приема внутрь наблюдается выраженное (порядка 87%-100%) остаточное ингибирование АПФ.

Прекращение терапии не сопровождается развитием синдрома «отмены».

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка. Одновременное применение тиазидных диуретиков усиливает антигипертензивный эффект. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Сердечная недостаточность

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), получавших периндоприл, было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- повышение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса.

Исследование периндоприла по сравнению с плацебо показало, что изменения АД после первого приема периндоприла у пациентов с ХСН (II-III функциональный класс по классификации NYHA), статистически достоверно не отличались от изменений АД, наблюдавшихся после приема плацебо.

Цереброваскулярные заболевания

При применении периндоприла третбутиламина по 2-4 мг/сутки (эквивалентно 2,5-5 мг периндоприла аргинина или периндоприла тозилата) как в монотерапии, так и в комбинации с индапамидом, одновременно со стандартной терапией инсульта и/или артериальной гипертензии или других патологический состояний, у пациентов, имеющих в анамнезе цереброваскулярные заболевания (инсульт или транзиторную ишемическую атаку) в течение последних 5 лет, значительно снижается риск возникновения повторного инсульта (как ишемической, так и геморрагической природы). Дополнительно снижается риск развития летальных или приводящих к инвалидности инсультов; основных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, в том числе с летальным исходом; деменции, связанной с инсультом; серьезных ухудшений когнитивных функций.

Данные терапевтические преимущества наблюдаются как у пациентов с артериальной гипертензией, так и при нормальном АД, независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия сахарного диабета и типа инсульта.

Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС)

На фоне терапии периндоприлом третбутиламином по 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина или периндоприла тозилата) у пациентов со стабильной ИБС отмечается существенное снижение абсолютного риска осложнений, предусмотренных основным критерием эффективности (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частота нефатального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с последующей успешной реанимацией) на 1,9%. У пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда или процедуру коронарной реваскуляризации, снижение абсолютного риска составило 2,2% по сравнению с группой плацебо.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация (Cmax) в плазме крови достигается через 1 час, периндоприлата – через 3-4 часа. Равновесная концентрация (Css) создается на 4-е сутки.

Распределение

Объем распределения свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг.

Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, составляет 20% и носит дозозависимый характер.

Метаболизм

Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27% от общего количества абсорбированного периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата, образуется еще 5 метаболитов, не обладающих еще фармакологической активностью. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема внутрь.

Одновременный прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать внутрь 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Было показано, что зависимость между дозой периндоприла и концентрацией его в плазме крови носит линейный характер.

Выведение

Периндоприлат выводится почками. $T_{1/2}$ свободной фракции метаболита составляет 3-5 часов. «Эффективный» $T_{1/2}$ составляет приблизительно 17 часов, равновесное состояние достигается в течение 4 суток.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью. Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

У пациентов с циррозом печени «печеночный» клиренс периндоприла уменьшается в два раза.

Показания к применению

- *артериальная гипертензия;*
- *хроническая сердечная недостаточность;*
- *профилактика повторного инсульта* (в составе комбинированной терапии с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- *стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС):* снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС.

111858

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к периндоприлу или другим компонентам препарата, а также к другим ингибиторам АПФ;
- Беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с применением ингибитора АПФ;
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Особые указания»).

С осторожностью:

- Реноваскулярная гипертензия, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки – риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечный недостаточности;
- ХСН IV функционального класса по классификации NYHA, артериальная гипотензия;
- Почечная недостаточность;
- Гиповолемия и гипонатриемия (вследствие бессолевой диеты и/или предшествующей терапии диуретиками, диализа, рвоты, диареи), цереброваскулярные заболевания (в том числе недостаточность мозгового кровообращения, ИБС, коронарная недостаточность) – риск развития чрезмерного снижения АД;

111858

- Стеноз аортального или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), гемодиализ с использованием высокопроточных полиакрилнитриловых мембран (например, AN69®);
- Состояние после трансплантации почки – отсутствует опыт клинического применения;
- Перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых) – риск развития анафилактоидных реакций;
- Заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка (СКВ), склеродермия), угнетение костномозгового кроветворения на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида – риск развития агранулоцитоза и нейтропении;
- У представителей негроидной расы – риск развития анафилактоидных реакций;
- Хирургическое вмешательство (общая анестезия) – риск развития чрезмерного АД;
- Сахарный диабет (контроль концентрации глюкозы в крови);
- Гиперкалиемия;
- Одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития.
- У пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. раздел «Побочное действие», «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

При беременности применение препарата Парнавел противопоказано.

В настоящий момент нет неопровержимых эпидемиологических данных о тератогенном риске при применении ингибиторов АПФ в I триместре беременности. Однако нельзя исключить небольшое увеличение риска возникновения нарушений развития плода.

При планировании беременности или при ее наступлении препарат Парнавел необходимо отменить как можно раньше и, при необходимости, проводить другую гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности применения при беременности.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление окостенения костей черепа плода) и развитию осложнений у новорожденных (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если все же

111858

пациентка получала ингибиторы АПФ во II-III триместрах беременности, то необходимо провести ультразвуковое исследование почек и костей черепа плода.

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

Период грудного вскармливания

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

Фертильность

В доклинических исследованиях было показано отсутствие воздействия периндоприла на репродуктивную функцию у крыс обоего пола.

Способ применения и дозы

Внутрь. Рекомендуется принимать один раз в сутки, перед приемом пищи, предпочтительно утром, не разжевывая.

Доза препарата подбирается индивидуально для каждого пациента, в зависимости от тяжести заболевания и индивидуальной реакции на лечение.

Артериальная гипертензия

Препарат Парнавел можно применять в монотерапии и в комбинации с другими гипотензивными препаратами.

Рекомендуемая начальная доза 4 мг один раз в сутки, утром.

У *пациентов с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)* (особенно, при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или снижении содержания электролитов в плазме крови, ХСН в стадии декомпенсации или тяжелой степени артериальной гипертензии) после приема первой дозы препарата может развиться выраженное снижение АД. В начале терапии такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Рекомендуемая начальная доза для таких пациентов составляет 2 мг (1/2 таблетки 4 мг) в сутки в один прием. В случае необходимости через месяц доза может быть увеличена до 8 мг 1 раз/сутки.

В начале терапии препаратом Парнавел может возникнуть симптоматическая артериальная гипотензия. У пациентов, получающих диуретики, риск развития артериальной гипотензии выше в связи с возможной гиповолемией и снижением

111858

содержания электролитов в крови. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Парнавел у данной категории пациентов.

Рекомендуется, по возможности, прекратить прием диуретиков за 2-3 дня до начала лечения препаратом Парнавел (см. раздел «Особые указания»).

При невозможности отменить диуретики начальная доза препарата Парнавел должна составлять 2 мг (1/2 таблетки 4 мг) в сутки, в один прием. При этом необходим контроль АД, функции почек и содержания калия в сыворотке крови.

В дальнейшем доза препарата, при необходимости, может быть увеличена, в зависимости от динамики АД. При необходимости может быть возобновлена терапия диуретиком.

У *пациентов пожилого возраста* рекомендуемая начальная суточная доза – 2 мг (1/2 таблетки 4 мг), в один прием. В дальнейшем через месяц дозу можно постепенно увеличить до 4 мг в сутки и, при необходимости, до максимальной – 8 мг один раз в сутки с учетом состояния функции почек (см. таблицу №1). Максимальная суточная доза составляет 8 мг.

Хроническая сердечная недостаточность

Лечение пациентов с ХСН препаратом Парнавел в комбинации с калийнесберегающими диуретиками и/или бета-адреноблокаторами и/или дигоксином рекомендуется начинать под тщательным медицинским наблюдением, назначая препарат в дозе 2 мг (1/2 таблетки 4 мг) утром, один раз в сутки. Через 2 недели доза может быть увеличена до 4 мг в сутки в один прием при условии хорошей переносимости дозы 2 мг и удовлетворительного ответа на проводимую терапию.

У *пациентов с ХСН, с почечной недостаточностью и со склонностью к водно-электролитным нарушениям (гипонатриемия), а также у пациентов, принимающих одновременно диуретики и/или вазодилататоры,* лечение препаратом Парнавел начинают под строгим медицинским наблюдением.

У *пациентов с высоким риском развития клинически выраженной артериальной гипотензии (например, при приеме высоких доз диуретиков),* по возможности, до начала применения препарата Парнавел необходимо устранить гиповолемию и водно-электролитные нарушения. Рекомендуется перед началом терапии и во время ее проведения тщательно контролировать АД, состояние функции почек и содержание калия в сыворотке крови.

Профилактика повторного инсульта (в составе комбинированной терапии с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу

111858

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, терапию препаратом Парнавел следует начинать с 2 мг (1/2 таблетки 4 мг) в течение первых 2-х недель, затем, повышая дозу до 4 мг в течение 2-х недель до применения индапамида.

Терапию следует начинать в любое время (от 2-х недель до нескольких лет) после перенесенного инсульта.

Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС): снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС.

У пациентов со стабильным течением ИБС рекомендуемая начальная доза препарата Парнавел составляет 4 мг один раз в сутки. Через 2 недели дозу можно увеличить до 8 мг в сутки, при условии хорошей переносимости дозы 4 мг в сутки и контроля функции почек.

Лечение *пациентов пожилого возраста* должно начинаться с дозы 2 мг (1/2 таблетки 4 мг), которую через неделю можно увеличить до 4 мг в сутки. В дальнейшем, при необходимости, еще через неделю можно увеличить до 8 мг в сутки с обязательным контролем функции почек. У пациентов пожилого возраста дозу препарата можно увеличивать только при хорошей переносимости предыдущей, более низкой дозы.

Особые группы пациентов

При почечной недостаточности: у пациентов с заболеваниями почек доза препарата Парнавел устанавливается в зависимости от степени нарушений функции почек (клиренса креатинина). Контроль состояния пациента обычно включает в себя регулярное определение содержания калия и креатинина в сыворотке крови.

Таблица 1. Дозировка препарата Парнавел при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (КК)	**Рекомендуемая доза**
от 60 мл/мин. и выше	4 мг
от 30 до 60 мл/мин.	2 мг (1/2 таблетки 4 мг)
от 15 до 30мл/мин.	2 мг (1/2 таблетки 4 мг) через день
Пациенты на гемодиализе *(КК менее 15 мл/мин.)	2 мг (1/2 таблетки 4 мг) в день диализа

* - Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Препарат Парнавел необходимо принимать после проведения сеанса диализа.

При заболеваниях печени коррекции дозы не требуется.

111858

Побочное действие

Профиль безопасности периндоприла согласуется с профилем безопасности ингибиторов АПФ. Наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось в клинических исследованиях и которые наблюдались при применении периндоприла, являются: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, чрезмерное снижение АД, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, нарушение вкуса, диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, спазмы мышц и астения.

Частота развития нежелательных явлений классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100), редко (≥1/10000 и < 1/1000), очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных)

Нарушения со стороны нервной системы: *часто* – головная боль, парестезия, головокружение, вертиго; *нечасто* – сонливость, обморок; *очень редко* – спутанность сознания.

Нарушения психики: нечасто - нарушение сна, лабильность настроения.

Нарушения со стороны органа зрения: часто - нарушения зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия; *очень редко* – стенокардия, нарушения ритма сердца, инфаркт миокарда, возможно, вследствие выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны сосудов: *часто* – выраженное снижение АД и связанные с эти симптомы; *нечасто* - васкулит; *очень редко* – инсульт, возможно, вследствие выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель, одышка; *нечасто* – бронхоспазм; *очень редко* – эозинофильная пневмония, ринит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота, рвота, боль в животе, нарушение вкуса, диспепсия, диарея, запор; *нечасто* – сухость слизистой оболочки полости рта; *очень редко* – панкреатит, ангионевротический отек кишечника.

111858

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны кожных покровов и подкожных тканей: часто – кожная сыпь, кожный зуд; *нечасто* – ангионевротический отек лица, губ, верхних и нижних конечностей, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Особые указания»), крапивница, фотосенсибилизация, пузырчатка, повышенное потоотделение; *редко* – обострение течения псориаза; *очень редко* - мультиформная эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – спазмы мышц; *нечасто* - артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы: нечасто – почечная недостаточность; *очень редко* – острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – эректильная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - астения; *нечасто* – боль в грудной клетке, периферические отеки, общее недомогание, лихорадка, падения.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – эозинофилия; *очень редко* – снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто - гипогликемия (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата (см. раздел «Особые указания»), гипонатриемия.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто - повышение концентрации мочевины в сыворотке крови и креатинина плазмы крови; *редко* – повышение активности «печеночных» трансаминаз и билирубина в сыворотке крови.

Нежелательные явления, отмеченные в клинических исследованиях

В исследовании EUROPA проводилась регистрация только серьезных нежелательных явлений. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 16 (0,3%) пациентов в группе периндоприла и у 12 (0,2%) пациентов в группе плацебо. В группе периндоприла у 6 пациентов было отмечено выраженное снижение АД, а у 3 пациентов – ангионевротический отек, у 1 пациента – внезапная остановка сердца. Частота отмены

111858

препарата из-за кашля, выраженного снижения АД или других случаев непереносимости была выше в группе периндоприла по сравнению с группой плацебо.

Передозировка

Данные о передозировке периндоприла ограничены.

Симптомы: выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса (гиперкалиемия, гипонатриемия), почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, тревога, кашель.

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или приёму активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

При выраженном снижении АД – придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами и провести мероприятия по восполнению объема циркулирующей крови (ОЦК). Показано внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида. При необходимости возможно внутривенное введение альфа-адреномиметиков.

При развитии выраженной брадикардии, не поддающейся лекарственной терапии (в т.ч. атропином), может потребоваться постановка искусственного водителя ритма. Необходимо постоянно контролировать жизненно важные функции и концентрацию креатинина и содержания электролитов в сыворотке крови. Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из системного кровотока методом гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные препараты других фармакологических классов могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен и алискиренсодержащие препараты, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм. Сочетание этих лекарственных препаратов повышает риск гиперкалиемии.

Противопоказанные комбинации

Двойная блокада РААС

У пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) возрастает риск

111858

гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Противопоказано совместное применение ингибиторов АПФ (включая периндоприл) с алискиреном и лекарственными средствами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС.

Противопоказано одновременное применение ингибиторов АПФ (включая периндоприл) с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Нерекомендуемые комбинации

Двойная блокада РААС

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

Двойная блокада РААС (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.

Эстрамустин

Одновременное применение может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отёк.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови

Одновременное применение ингибиторов АПФ с калийсберегающими диуретиками (такими как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли и другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови, может приводить к гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции

111858

почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Сочетание периндоприла с вышеуказанными лекарственными препаратами не рекомендуется.

Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови. Особенности применения спиронолактона при сердечной недостаточности описаны далее по тексту.

Препараты лития

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

Комбинации, которые требуют особой осторожности

Гипогликемические средства (инсулин и гипогликемические средства для приема внутрь)

Применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств может усилить гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Как правило, это наблюдается в первые недели проведения одновременной терапии и у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать уровень АД и, в случае необходимости, дозировку гипотензивных препаратов.

Калийнесберегающие диуретики

У пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также применением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным её увеличением.

При применении диуретиков при хронической сердечной недостаточности ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика. Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

111858

Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 до 50 мг в сутки и низких доз ингибитора АПФ: при терапии ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 40% и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов.

Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов, необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушений функции почек.

Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц терапии и ежемесячно в последующем.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)

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

Комбинации, которые требуют определенной осторожности

Гипотензивные препараты и вазодилататоры

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

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики) и средства для общей анестезии

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может приводить к усилению антигипертензивного действия.

Симпатомиметики

Альфа- и бета-адреномиметики (симпатомиметики) могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ. При применении подобной комбинации следует регулярно оценивать эффективность ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитические средства, бета-адреноблокаторы, нитраты

Периндоприл можно комбинировать с ацетилсалициловой кислотой (в качестве антиагрегантного средства), тромболитическими средствами, бета-адреноблокаторами и/или нитратами.

Препараты золота

При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины) (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (глиптины), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитора энкефалиназы).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими *сакубитрил* (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем, одновременное применение указанных препаратов противопоказано.

Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов,

111858

содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Тканевые активаторы плазминогена

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

Особые указания

Стабильная ИБС

При развитии эпизода нестабильной стенокардии (значительного или нет) в течение первого месяца терапии препаратом Парнавел необходимо оценить соотношение польза/риск при терапии данным препаратом.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызвать резкое снижение АД. У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией симптоматическая артериальная гипотензия развивается редко.

Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализа, а также при диарее или рвоте, или с тяжелой ренин-зависимой артериальной гипертензией (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Побочное действие»).

Симптоматическая артериальная гипотензия может наблюдаться у пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, как при наличии сопутствующей почечной недостаточности, так и при её отсутствии.

Наиболее часто выраженная артериальная гипотензия может развиться у пациентов с более тяжелой ХСН, принимающих «петлевые» диуретики в высоких дозах, а также на фоне гипонатриемии или почечной недостаточности. Этим пациентам рекомендуется тщательное медицинское наблюдение в начале терапии и при титровании доз препарата Парнавел. Подобный подход применяется и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии необходимо придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами, и при необходимости ввести внутривенно 0,9% раствор натрия хлорида для увеличения ОЦК.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшей терапии. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено при условии тщательного подбора дозы препарата.

У некоторых пациентов с ХСН и нормальным или низким АД во время терапии препаратом Парнавел может произойти дополнительное снижение АД. Этот эффект ожидаем и обычно не является основанием для отмены препарата. Если артериальная гипотензия сопровождается клиническими проявлениями, может потребоваться уменьшение дозы или отмена препарата Парнавел.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Парнавел, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также пациентам с митральным стенозом.

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) начальная доза препарата Парнавел должна быть подобрана в соответствии с КК (см. раздел «Способ применения и дозы») и затем – в зависимости от терапевтического ответа. Для таких пациентов необходим регулярный контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, развивающаяся в начальном периоде терапии ингибиторами АПФ, может привести к ухудшению функции почек.

У таких пациентов иногда отмечались случаи развития острой почечной недостаточности, обычно обратимой.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ отмечалось повышение сывороточной концентрации мочевины и креатинина, обратимое после отмены терапии. У пациентов с реноваскулярной гипертензией на фоне терапии ингибиторами АПФ существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких пациентов должно начинаться под тщательным медицинским наблюдением, с малых доз препарата и при дальнейшем адекватном

111858

подборе дозы. В течение первых недель терапии препаратом Парнавел необходимо отменить диуретические средства и регулярно контролировать функцию почек.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, при наличии ранее не выявленной почечной недостаточности, особенно при сопутствующей терапии диуретиками, отмечалось незначительное и временное повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. В этом случае рекомендуется уменьшение дозы препарата Парнавел и/или отмена диуретического средства.

Гемодиализ

У пациентов, находящихся на диализе с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®), и принимающих одновременно ингибиторы АПФ, было отмечено несколько случаев развития стойких, угрожающих жизни анафилактических реакций. При необходимости проведения гемодиализа необходимо использовать другой тип мембран.

Трансплантация почки

Опыт применения препарата Парнавел у пациентов с недавно перенесенной трансплантацией почки отсутствует.

Повышенная чувствительность, ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Побочное действие»).

Это состояние может развиться в любой момент лечения. При развитии ангионевротического отека лечение должно немедленно быть прекращено, пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного исчезновения симптомов. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. При развитии ангионевротического отека необходимо немедленно подкожно ввести эпинефрин (адреналин) и обеспечить проходимость дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с отеком Квинке в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. раздел «Противопоказания»).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный

11 1858

симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях, без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника (см. раздел «Побочное действие»).

Совместное применение с ингибиторами mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимусом, сиролимусом, эверолимусом, рацекадотрилом (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи), эстрамустином.

У пациентов, одновременно получающих терапию ингибиторами mTOR, рацекадотрилом, эстрамустином, может повышаться риск развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка с нарушением функции дыхания или без него) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Анафилактоидные реакции во время проведения процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза)

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

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии, например, ядом перепончатокрылых насекомых. Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов, предрасположенных к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибиторов АПФ у пациентов, получающих иммунотерапию пчелиным ядом. Тем не менее, данной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ до начала процедуры десенсибилизации.

Нарушение функции печени

111858

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен.

Если во время приема ингибитора АПФ появляется желтуха или наблюдается повышение активности «печеночных» ферментов, ингибитор АПФ следует немедленно отменить, а пациент должен находиться под тщательным наблюдением. Также необходимо провести соответствующее обследование (см. раздел «Побочное действие»).

Нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия

У пациентов на фоне терапии ингибиторами АПФ были отмечены случаи развития нейтропении, агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. При нормальной функции почек в отсутствие других осложнений нейтропения развивается редко. Препарат Парнавел необходимо с очень большой осторожностью применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (например, СКВ, склеродермия), одновременно получающих иммунодепрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, а также при комбинировании всех перечисленных факторов, особенно при существующем нарушении функции почек. У таких пациентов возможно развитие тяжелых инфекций, устойчивых к интенсивной антибиотикотерапии. При проведении терапии препаратом Парнавел у пациентов с вышеперечисленными факторами рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови и предупреждать пациента о необходимости информировать врача о появлении любых симптомов инфекции, например, боль в горле, лихорадка.

Этнические различия

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, Парнавел менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы.

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

Кашель

На фоне терапии ингибиторами АПФ может развиться сухой кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

Хирургическое вмешательство и общая анестезия

У пациентов, состояние которых требует обширного хирургического вмешательства или проведения общей анестезии препаратами, вызывающими артериальную гипотензию, ингибиторы АПФ, включая периндоприл, могут блокировать образование ангиотензина II

111858

при компенсаторном высвобождении ренина. За сутки до хирургического вмешательства терапию ингибиторами АПФ необходимо отменить. Если ингибитор АПФ отменить невозможно, то артериальная гипотензия, развивающаяся по описанному механизму, может быть скорректирована увеличением ОЦК. Необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Гиперкалиемия

На фоне терапии ингибиторами АПФ, включая периндоприл, у некоторых пациентов может повышаться содержание калия в крови. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием периндоприла и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии ингибиторами АПФ необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Препараты лития

Одновременное применение препарата Парнавел и препаратов лития не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

111858

Не рекомендуется одновременное применение препарата Парнавел и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Двойная блокада РААС

Есть данные, свидетельствующие о том, что совместное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена (ингибитора ренина) повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС путем совместного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Если терапия с помощью двойной блокады является абсолютно необходимой, ее следует проводить только под строгим медицинским контролем и при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов в крови и АД.

Алискирен и алискиренсодержащие препараты

Противопоказано одновременное применение препарата Парнавел у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов: возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Противопоказано применение ингибиторов АПФ с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

У пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы отмечены единичные случаи развития гемолитической анемии (см. раздел «Побочное действие»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Парнавел следует с осторожностью применять пациентам, управляющим автотранспортом и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой реакции, в связи с опасностью развития артериальной гипотензии и головокружения.

Форма выпуска

Таблетки 4 мг.

По 10, 30 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 50 или 100 таблеток помещают в контейнер полимерной для лекарственных

11 1858

средств.

Один контейнер или 1 или 3 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Допускается комплектация по 2 или 3 картонные упаковки (пачки) в групповую упаковку (транспортную тару) из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Озон», Россия

Юридический адрес: 445351, Россия, г. Жигулевск, Самарская обл., ул. Песочная, д. 11.

Фактический адрес, в том числе для приема претензий: 445351, Россия, г. Жигулевск, Самарская обл., ул. Гидростроителей, 6.

Тел./факс: (84862) 3- 41-09

Представитель ООО «Озон» Д.В. Алёхин

Самарская область, город Жигулевск Общество с ограниченной ответственностью "ОЗОН" ИНН 6345002963 Российская Федерация

МЗ РФ ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 4 ЦЭЭКМП