МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

# ПЕРИНДОПРИЛ-ФПО®

**Регистрационный номер**

**Торговое наименование**

Периндоприл-ФПО®

**Международное непатентованное наименование**

периндоприл

**Лекарственная форма**

таблетки

**Состав**

1 таблетка содержит:

*действующее вещество:* периндоприла эрбумин – 4 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза безводная, целлюлоза микрокристаллическая, тип 112, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат.

**Описание**

Двояковыпуклые таблетки продолговатой формы со скругленными концами белого или почти белого цвета, с риской.

**Фармакотерапевтическая группа**

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

**Код АТХ**

C09AA04

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

*Механизм действия*

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II. АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. Ингибирование АТФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005225-230719
СОГЛАСОВАНО
116768

плазме крови, что вызывает увеличение активности ренина плазмы крови (по механизму «отрицательной обратной связи») и уменьшение секреции альдостерона.

Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом также активируется система простогландинов. Возможно, что этот эффект является частью механизма антигипертензивного действия ингибиторов АПФ, а также механизма развития некоторых побочных эффектов препаратов данного класса (например, кашля).

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту периндоприлату. Другие метаболиты не оказывают ингибирующего действия в отношении АПФ *in vitro*.

*Клиническая эффективность и безопасность*

*Артериальная гипертензия*

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии (АГ) любой степени тяжести. На фоне его применения отмечается снижение как систолического, так и диастолического артериального давления (АД) в положении пациента «лежа» и «стоя». Периндоприл уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что приводит к снижению повышенного АД и улучшению периферического кровотока без изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Как правило, применение периндоприла приводит к усилению почечного кровотока, но 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 ч. Антигипертензивное действие к окончанию суток после однократного приема препарата составляет около 87-100% максимального антигипертензивного эффекта. Снижение АД достигается достаточно быстро. У пациентов с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца, при этом эффект «привыкания» не наблюдается.

Прекращение лечения 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.

Сопутствующее применение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного эффекта. Кроме этого, одновременное применение ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006335-020719
СОГЛАСОВАНО
116768

*Сердечная недостаточность*

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, получавших периндоприл, было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение общего периферического сопротивления сосудов;
- повышение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса.

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

*Ишемическая болезнь сердца (ИБС)*

Результаты исследования EUROPA (продолжительность 4 года у пациентов со стабильной ИБС) показали, что на фоне приема периндоприла в дозе 8 мг/сут отмечается существенное снижение абсолютного риска осложнений, предусмотренных основным критерием эффективности (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частоты нефатального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с последующей успешной реанимацией) на 1,9%. У пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда или коронарную реваскуляризацию отмечено снижение абсолютного риска составило 2,2% по сравнению с группой плацебо.

***Фармакокинетика***

*Всасывание.*

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация ($C_{max}$) в плазме крови достигается через 1 ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч.

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 фармакологической активностью. $C_{max}$ периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 ч 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.

*Распределение.*

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

ЛП-005325-030719
Согласовано
116768

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

*Выведение.*

Периндоприлат выводится почками. $T_{1/2}$ свободной фракции составляет 3-5 ч. «Эффективный» $T_{1/2}$ составляет приблизительно 25 ч, равновесное состояние достигается в течение 4 суток.

При длительном приеме периндоприл не кумулирует.

*Особые группы 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 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, и коррекции дозы препарата не требуется (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

**Показания к применению**

- артериальная гипертензия (в монотерапии и в составе комбинированной терапии);
- хроническая сердечная недостаточность;
- профилактика повторного инсульта (в составе комплексной терапии с индапамидом) у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе (инсульт или транзиторная церебральная ишемическая атака;
- стабильная ИБС: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС.

**Противопоказания**

- повышенная чувствительность к периндоприлу или другим вспомогательным компонентам препарата, а также к другим ингибиторам АПФ;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ, а также наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции

ЛП-006335-030719
Согласовано
116768

почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м$^2$ площади поверхности тела;

- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;

- одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

**С осторожностью**

Двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной функционирующей почки – риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности; хроническая почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), одновременный прием иммунодепрессантов, аллопуринола, прокаинамида (риск развития нейтропении, агранулоцитоза); сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК) (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, тяжелая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA), прием калийсберегающих диуретиком, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития, гиперкалиемия, хирургическое вмешательство/общая анестезия, пожилой возраст, гемодиализ с использованием высокопрочных мембран (например, AN69®), десенсибилизирующая терапия, аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), состояние после трансплантации почки (в виду отсутствия клинических данных), аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, пациенты негроидной расы, отягощенный аллергологический анамнез, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (единичные случаи развития гемолитической анемии).

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

При беременности применение препарата Периндоприл-ФПО® противопоказано. Не следует применять препарата в I триместре беременности, поэтому при планировании беременности или при ее диагностировании применение препарата Периндоприл-ФПО® необходимо отменить как можно раньше и проводить другую гипотензивную терапию. Соответствующих контролируемых исследований применения ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии препарата в I триместре беременности свидетельствует о том, что применение ингибиторов АПФ не приводит к порокам развития плода, связанных с фетотоксичностью. Препарат

ЛП-005325-030719
СОГЛАСОВАНО

Периндоприл-ФПО® противопоказан во II-III триместрах беременности, поскольку может вызвать фетотоксические эффекты у плода (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа плода) и неонатальные токсические эффекты (почечную недостаточность, артериальную гипотензию, гиперкалиемию). Если пациентка получала препарат во II-III триместрах беременности, то необходимо провести ультразвуковое исследование оценки состояния костей черепа и функции почек плода.

Применение препарата Периндоприл-ФПО® в период грудного вскармливания не рекомендуется, в связи с отсутствием данных о возможности его выделения в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

**Способ применения и дозы**

Внутрь. Рекомендуется принимать один раз в сутки, предпочтительно утром, перед едой. При выборе дозы следует учитывать особенности клинической ситуации (см. раздел «Особые указания») и степень снижения АД на фоне проводимой терапии.

*Артериальная гипертензия*

Препарат Периндоприл-ФПО® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами.

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

Для *пациентов с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)* (особенно при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или гипонатриемии, ХСН в стадии декомпенсации или тяжелой степени артериальной гипертензии) после приема первой дозы препарата может развиваться выраженное снижение АД. В начале терапии такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Рекомендуемая начальная доза для таких пациентов составляет 2 мг/сут в один прием. При необходимости в течение месяца доза может быть увеличена до 8 мг/сут в один прием и при хорошей переносимости предыдущей дозы. Максимальная суточная доза составляет 8 мг.

В начале терапии препаратом Периндоприл-ФПО® может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. У пациентов, одновременно получающих диуретики, риск развития артериальной гипотензии выше в связи с возможной гиповолемией и снижением содержания электролитов плазмы крови. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Периндоприл-ФПО® у таких пациентов.

Рекомендуется, по возможности, прекратить прием диуретиков за 2-3 дня до предполагаемого начала терапии препаратом Периндоприл-ФПО® (см. раздел «Особые указания»).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005385-0307.9
СОГЛАСОВАНО
116768

При невозможности отменить диуретики, начальная доза препарата Периндоприл-ФПО® должна составлять 2 мг. При этом необходимо контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. В дальнейшем доза препарата может быть увеличена, в зависимости от динамики АД. При необходимости прием диуретиков можно возобновить.

У *пациентов пожилого возраста* рекомендуемая начальная суточная доза 2 мг/сут. В дальнейшем, при необходимости, через 1 месяц после начала терапии дозу можно постепенно увеличить до 4 мг/сут, а затем до максимальной дозы – 8 мг/сут с учетом состояния функции почек (см. табл. 1).

*Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)*

Рекомендуемая начальная доза препарата Периндоприл-ФПО® составляет 2 мг один раз в сутки. В начале терапии пациенты должны находиться под медицинским наблюдением. Лечение ХСН с клиническими проявлениями обычно комбинируют с калийнесберегающими диуретиками, бета-андреноблокаторами и/или дигоксином.

В последующем, в зависимости от переносимости и терапевтического ответа, через 2 недели после начала терапии доза препарата Периндоприл-ФПО® может быть увеличена до 4 мг один раз в сутки.

Особую осторожность в начале терапии следует соблюдать у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA), а также у других пациентов из группы высокого риска (нарушение функции почек и возможность развития нарушений электролитного баланса крови, сопутствующая терапия диуретиками и/или сосудорасширяющими средствами) (см. раздел «Особые указания»).

По возможности, до начала применения препарата Периндоприл-ФПО® пациентам из группы высокого риска развития артериальной гипотензии необходимо скорректировать ОЦК. Такие показатели как величина АД, функция почек и содержание калия в плазме крови должны контролироваться как перед началом, так и в процессе терапии препаратом Периндоприл-ФПО® (см. раздел «Особые указания»).

*ИБС: снижение риска сердечно - сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию*

У пациентов со стабильным течением ИБС терапию препаратом Периндоприл-ФПО® следует начинать с дозы 4 мг один раз в сутки в течение 2-х недель. Затем суточная доза может быть увеличена до 8 мг один раз в сутки.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006325-030719
СОГЛАСОВАНО
116768

Пожилым пациентам следует начинать терапию с дозы 2 мг один раз в сутки в течение 1 недели, затем по 4 мг один раз в сутки в течение следующей недели. Затем, с учетом состояния функции почек, дозу следует увеличить до 8 мг один раз в сутки (см. табл. 1). Увеличивать дозу препарата можно только при его хорошей переносимости в ранее рекомендованной дозе.

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

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, терапию препаратом Периндоприл-ФПО® следует начинать с дозы 2 мг один раз в сутки в течение первых 2-х недель до приема индапамида.

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

*Почечная недостаточность*

У пациентов с почечной недостаточностью дозу препарата следует подбирать с учетом КК.

Таблица 1. Доза препарата Периндоприл-ФПО® при почечной недостаточности

| **КК (мл/мин)** | **Рекомендуемая доза** |
|---|---|
| более или равен 60 | 4 мг/сут |
| менее 60, но более 30 | 2 мг/сут |
| менее 30, но более 15 | 2 мг через день |
| Пациенты на гемодиализе* менее 15 | 2 мг в день диализа |

* диализный клиренс периндоприлата – 70 мл/мин. Препарат следует принимать после проведения сеанса диализа.

*Печеночная недостаточность*

При применении препарата Периндоприл-ФПО® у пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

*Возраст до 18 лет*

Периндоприл-ФПО® не следует применять у детей и подростков до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности у пациентов данной возрастной группы.

**Побочное действие**

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто – не менее 10%;

ЛП-005325-030719
СОГЛАСОВАНО

часто – не менее 1%, но менее 10%; нечасто – не менее 0,1%, но менее 1%; редко – не менее 0,01%, не менее 0,1%; очень редко – менее 0,01%, включая отдельные сообщения; частота неизвестна (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

*Со стороны крови и лимфатической системы:* очень редко – при длительном применении в высоких дозах возможно снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения; у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в очень редких случаях возникает гемолитическая анемия (см. раздел «Особые указания»); нечасто* - эозинофилия.

*Со стороны обмена веществ и питания:* нечасто* - гипогликемия, гиперкалиемия.

*Со стороны центральной нервной системы:* часто – головная боль, головокружение, парестезия; нечасто – обморок*, сонливость*, нарушение сна, лабильность настроения; очень редко – спутанность сознания.

*Со стороны органа зрения:* часто – нарушение зрения.

*Со стороны органа слуха:* часто – шум в ушах.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы*: часто – выраженное снижение АД, в том числе ортостатическая гипотензия; очень редко – аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт, возможно вследствие выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска; нечасто: васкулит*.

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

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – тошнота, рвота, боль в животе, диспепсия, диарея, запор; нечасто – сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко – панкреатит; цитолитический или холестатический гепатит, ангионевротический отек кишечника (см. раздел «Особые указания»).

*Со стороны кожных покровов:* часто кожная сыпь, кожный зуд; нечасто – ангионевротический отек лица, верхних и нижних конечностей, слизистых оболочек, языка, голосовых связок и/или гортани, крапивница (см. раздел «Особые указания»); редко – обострение псориаза; очень редко – мультиформная эритема; нечасто – пузырчатка*, фотосенсибилизация*.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* часто – мышечные судороги; нечасто* - артралгия, миалгия.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нечасто – нарушение функции почек, эректильная дисфункция; очень редко – острая почечная недостаточность.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005385-030719
СОГЛАСОВАНО
116768

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006325-030719
СОГЛАСОВАНО

*Общие расстройства:* часто – астения; нечасто – боль в грудной клетке*, периферические отеки*, падения*, лихорадка*, повышенное потоотделение.

*Лабораторные показатели:* нечасто* повышение концентрации мочевины и креатинина плазмы крови и гиперкалиемия, обратимые после отмены препарата (особенно у пациентов с почечной недостаточностью, тяжелой ХСН и реноваскулярной гипертензией); редко – повышение активности «печеночных» ферментов и билирубина в сыворотке крови.

*Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований.

**Передозировка**

*Симптомы:* выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

*Лечение:*

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

При значительном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами и немедленно провести восполнение ОЦК, по возможности ввести инфузию ангиотензина II и/или внутривенно раствор катехоламинов. Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа. При развитии устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться постановка электрокардиостимулятора. Основные жизненные функции организма, содержание электролитов сыворотки крови и концентрация креатинина должны находиться под постоянным контролем.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

***Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию***

Некоторые лекарственные препараты или 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, лекарственные препараты, содержащие триметоприм, в том числе, фиксированную комбинацию триметоприма и сульфаметоксазола. Сочетание этих лекарственных препаратов повышает риск гиперкалиемии.

116768

***Одновременное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)***

*Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен*

Противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек и не рекомендуется у других пациентов: возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

*Ингибиторы нейтральной эндопептидазы*

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор 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, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

***Одновременное применение не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»)***

*Алискирен*

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

***Совместная терапия с ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина***

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

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005755-030719
СОГЛАСОВАНО
116768

применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.

*Эстрамустин*

Одновременное применение ингибиторов АПФ с экстрамустином сопровождается риском развития ангионевротического отека.

*Рацекадотрил*

Известно, что ингибиторы АПФ (например, периндоприл) могут вызывать развитие ангионевротического отека. Риск его развития может быть повышен при совместном применении с рацекадотрилом (лекарственным препаратом применяемым для лечения острой диареи).

*Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)*

У пациентов, одновременно получающих терапию ингибиторами mTOR, может повышаться риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).

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

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

Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержания калия в сыворотке крови.

*Препараты лития*

Совместное применение препаратов лития и ингибиторов АПФ может приводить к обратимому увеличению содержания лития в плазме крови и развитию литиевой интоксикации. Дополнительное применение тиазидных диуретиков на фоне совместного применения препаратов лития и ингибиторов АПФ увеличивает уже существующий риск развития литиевой интоксикации. Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль содержания лития в сыворотке крови (см. раздел «Особые указания»).

***Одновременное применение, которое требует особой осторожности***

*Гипогликемические средства (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь)*

Применение ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Как

ЛП-005325-030719
СОГЛАСОВАНО
116768

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 при избыточном выведении жидкости и/или электролитов, 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 назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

*При артериальной гипертензии* у пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ, (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назанчен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

*При применении диуретиков в случае хронической сердечной недостаточности* ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика.

Во всех случаях функции почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.

***Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)***

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

При терапии сердечной недостаточности II – IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка < 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 лечения и ежемесячно в последующем.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005335-030719
116768

***НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3г/сут)***

Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (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, и рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

***Одновременное применение, которое требует определенной осторожности***

*Гипотензивные препараты и вазодилататоры*

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

*Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)*

Совместное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV) глиптином.

*Ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол)*

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может увеличивать риск развития гиперкалиемии.

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

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может приводить к усилению антигипертензивного действия (см. раздел «Особые указания»).

*Симпатомиметики*

Могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

*Препараты золота*

При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), в редких случаях сообщалось о развитии нитритоидных реакций – симптомокомплексе, включающем в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту артериальную гипотензию.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005325-030719
СОГЛАСОВАНО
116768

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005535-030719
СОГЛАСОВАНО

*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**

*ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию*

При развитии нестабильной стенокардии в течение первого месяца терапии препаратом Периндоприл-ФПО® следует оценить преимущества и риск до продолжения терапии.

*Артериальная гипотензия*

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у больных без сопутствующих заболеваний. Риск чрезмерного снижения АД повышен у больных со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, рвоты и диарее, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина плазмы крови (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»). В большинстве случаев эпизоды выраженного снижения АД отмечаются у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, как при наличии сопутствующей почечной недостаточности, так и при ее отсутствии. Наиболее часто этот побочный эффект отмечается у пациентов, получающих «петлевые» диуретики в высоких дозах, а также у пациентов на фоне гипонатриемии или при нарушении функции почек. В начале терапии и при увеличении дозы препарата Периндоприл-ФПО® пациенты должны находиться под тщательным медицинским контролем (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). Подобный подход должен применяться у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к развитию инфаркта миокарда или цереброваскулярных осложнений.

При значительном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами и немедленно произвести восполнение ОЦК (например, внутривенная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида). Также возможно внутривенное введение ангиотензина II и/или катехоламинов. Выраженное снижение АД при приеме препарата не является препятствием для дальнейшего применения препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено с тщательным подбором доз препарата Периндоприл-ФПО®.

116768

У некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нормальным или сниженным АД Периндоприл-ФПО® может вызвать дополнительное снижение АД. Этот эффект предсказуем и обычно не требует прекращения терапии. При появлении симптомов выраженного снижения АД следует уменьшить дозу препарата или прекратить его прием.

*Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипортрофическая обструктивная кардиомиопатия*

Периндоприл-ФПО®, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью применяться у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также у пациентов с митральным стенозом.

*Нарушение функции почек*

Пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин.) начальную дозу препарата Периндоприл-ФПО® выбирают в зависимости от значения КК (см. раздел «Способ применения и дозы») и затем в зависимости от терапевтического эффекта. Для таких пациентов необходим регулярный контроль КК и содержания калия в плазме крови (см. раздел «Побочное действие»).

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

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

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

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, при наличии ранее не выявленной почечной недостаточности, особенно при одновременном применении диуретических средств, может повышаться концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови. Данные изменения обычно выражено незначительно и носят обратимый характер. В таких

116768

случаях может потребоваться отмена или уменьшение дозы препарата Периндоприл-ФПО® и/или диуретика.

*Гемодиализ*

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®), было отмечено несколько случаев развития стойких, угрожающих жизни анафилактических реакций. Следует избегать назначения ингибиторов АПФ при использовании подобного типа мембран.

*Трансплантация почек*

Данные о применении препарата Периндоприл-ФПО® после трансплантации почки отсутствуют.

*Повышенная чувствительность/ангионевротический отек*

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, в редких случаях, особенно в течение первых нескольких недель терапии, может развиваться ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. В редких случаях тяжелый ангионевротический отек может возникать на фоне продолжительного применения ингибитора АПФ. При появлении этих симптомов применении препарата Периндоприл-ФПО® должен быть немедленно прекращен, в качестве замены следует применять препараты другой фармакотерапевтической группы.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовой щели или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При его развитии экстренная терапия включает в себя, помимо других назначений, немедленное подкожное введение раствора эпинефрина (адреналина) 1:1000 (1 мг/мл) 0,3-0,5 мл или медленное внутривенное его введение (в соответствии с инструкцией по приготовлению инфузионного раствора) под контролем ЭКГ и АД. Пациент должен быть госпитализирован для лечения и наблюдения не менее чем на 12-24 ч и до полной регрессии симптомов.

У пациентов, в анамнезе которых отмечается отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повешен 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 симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальной активности фермента С-1 эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или в момент хирургического

116768

вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. У пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

*Анафилактические реакции при аферезе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)*

В редких случая у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении процедуры афереза липопротеинов низкой плотности с помощью декстран сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактические реакции. Для предотвращения анафилактической реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед проведением каждой процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата.

*Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации*

Имеются отдельные сообщения о развитии угрожающих жизни анафилактических реакциях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии пчелиным ядом (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо с осторожностью применять у пациентов с предрасположенностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибиторов АПФ у пациентов, получающим иммунотерапию пчелиным ядом. Тем не менее, данной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ до начала процедуры десенсибилизации.

*Нарушение функции печени*

Прием ингибиторов АПФ иногда ассоциируется с синдромом, начинающимся с развития холестатической желтухи, прогрессирующей в фульминантный некроз печени, и (иногда) с летальным исходом. Механизм развития данного синдрома неясен. При появлении симптомов желтухи или повышении активности ферментов печени у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует прекратить терапию препаратом и провести соответствующее обследование (см. раздел «Побочное действие»).

*Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия*

На фоне терапии ингибиторами АПФ могут развиваться нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. При нормальной функции почек и отсутствии других осложнений нейтропения возникает редко. Ингибиторы АПФ применяют только в экстренных случаях при наличии системных васкулитов, проведении иммунодепрессивной терапии, приеме аллопуринола или прокаинамида, а также при комбинировании всех перечисленных факторов, особенно на фоне предшествующей почечной недостаточности. Имеется риск развития тяжелых инфекционных заболеваний,

СОГЛАСОВАНО

116768

резистентных к интенсивной антибиотикотерапии. При проведении терапии препаратом Периндоприл-ФПО® у пациентов с вышеперечисленными факторами необходимо регулярно контролировать содержание лейкоцитов.

*Этнические различия*

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, Периндоприл-ФПО® 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 ингибитором АПФ может возникать сухой непродуктивный кашель, который прекращается после отмены препарата.

*Хирургическое вмешательство/общая анестезия*

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, которым предстоит хирургическое вмешательство с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие. Прием препарата Периндоприл-ФПО® нужно прекратить за сутки до хирургического вмешательства. При развитии артериальной гипотензии следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК.

Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

*Гиперкалиемия*

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, особенно при наличии у пациента почечной и/или сердечной недостаточности, латентнопротекающем сахарном диабете. Обычно не рекомендуется применять препараты калия, калийсберегающие диуретики и другие препараты, ассоциированные риском повышения содержания калия (например, гепарин), из-за возможности возникновения выраженной гиперкалиемии. Если совестный прием указанных препаратов является необходимым, то терапия должна сопровождаться регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови.

*Сахарный диабет*

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

ЛИЗИПРАЗ РОССИЯ
ЛП-005335-030719
СОГЛАСОВАНО

116768

*Препараты лития*

Совместное применение препарата Периндоприл-ФПО® и препаратов лития не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

Не рекомендуется совместное применение с ингибиторами АПФ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Ингибиторы АПФ 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 7, 10, 14, 15 и 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной, или в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой/фольги алюминиевой.

По 1, 2, 3, 4, 5 и 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Срок годности**

2 года. Не применять по истечении срока годности.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005325-030719
СОГЛАСОВАНО

116768

**Производитель/организация, принимающая претензии**

АО «ФП «Оболенское», Российская Федерация.

142279, Российская Федерация, Московская обл., Серпуховский м.р-н, г.п. Оболенск, рп. Оболенск, район рп Оболенск промышленная зона, стр. №78;

142279, Российская Федерация, Московская обл., Серпуховский м.р-н, г.п. Оболенск, рп. Оболенск, район рп Оболенск промышленная зона, влд. №39, стр. 1

Тел./факс: (4967) 36-01-07.

www.obolensk.ru

**Директор по регистрации** **Сетдекова Г.У.**

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005325-030719
СОГЛАСОВАНО

ФГБУ НЦЭСМП
МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 7