

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Периндоприл**Регистрационный номер:****Торговое наименование препарата:** Периндоприл**Международное непатентованное наименование:** периндоприл**Лекарственная форма:** таблетки**Состав:**

Одна таблетка содержит:

действующее вещество – периндоприла эрбумин 4 мг, 8 мг;*вспомогательные вещества* – лактоза безводная 59,33 мг/118,66 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 0,27 мг/0,54 мг, целлюлоза микрокристаллическая 25,50 мг/51,00 мг, магния стеарат 0,90 мг/1,80 мг.**Описание***Дозировка 4 мг:* овальные таблетки, белого или почти белого цвета, на одной стороне с гравировкой «D» и на другой стороне с гравировкой «5» и «8», разделенных риской.*Дозировка 8 мг:* круглые двояковыпуклые таблетки, белого или почти белого цвета, на одной стороне с гравировкой «D» и на другой стороне с гравировкой «5» и «9», разделенных риской.**Фармакотерапевтическая группа:** ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ингибитор.**Код АТХ:** C09AA04**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Ингибитор АПФ (взаимодействует с ионами цинка (Zn^{2+}) в молекуле АПФ и вызывает его инкаптивацию). Периндоприл действует посредством своего активного метаболита периндоприлата. Устраняет вазоконстрикторное действие ангиотензина II, повышает концентрацию брадикинина и активирует систему простагландинов (Pg) (АПФ переводит неактивный ангиотензин I в ангиотензин II, оказывающий вазоконстрикторное действие, а также вызывает деградацию брадикинина и Pg, обладающих вазодилатирующей активностью); уменьшает продукцию и высвобождение альдостерона, подавляет высвобождение норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон и

образование эндотелина в стенке сосуда. Снижение образования ангиотензина II сопровождается повышением активности ренина плазмы крови (вследствие угнетения отрицательной обратной связи). Подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, а также системы P_g. Способствует восстановлению эластичности крупных артерий (снижение образования избыточного количества субэндотелиального коллагена), снижает давление в легочных капиллярах, при длительном применении уменьшает выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка и интерстициального фиброза, нормализует изоферментный профиль миозина; нормализует работу сердца. Снижает преднагрузку и постнагрузку (уменьшает систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) в положении «лежа» и «стоя»), давление наполнения левого и правого желудочков, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС); повышает минутный объем кровообращения (МОК) и сердечный индекс, не увеличивает частоту сердечных сокращений (ЧСС) (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) умеренно урежает ЧСС), усиливает региональный кровоток в мышцах. Увеличивает концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), у пациентов с гиперурикемией снижает концентрацию мочевой кислоты. Увеличивает почечный кровоток, не меняет скорость клубочковой фильтрации.

У пациентов с ХСН вызывает достоверное уменьшение клинических признаков сердечной недостаточности, увеличивает толерантность к физической нагрузке (по данным велоэргометрической пробы), достоверно не снижает АД. После приема внутрь средней разовой дозы максимальный антигипертензивного эффекта наблюдается через 1 месяц терапии и сохраняется в течение длительного времени. Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома «отмены».

Было установлено, что применение периндоприла в дозе 8 мг/сут отмечается существенное снижение абсолютного риска осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, часто нефатального инфаркта миокарда и/или остановка сердца с последующей успешной реанимацией).

Фармакокинетика

Всасывание

Абсорбция – 25 %, биодоступность – 65 – 70 %. 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. Время достижения максимальной концентрации в крови (ТC_{max}) – 1 ч (периндоприла), периндоприлата – 3 – 4 ч. Равновесная концентрация (C_{ss}) создается на 4-е сутки. Период

полувыведения ($T_{1/2}$) периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч. Было показано, что зависимость между дозой периндоприла и концентрацией его в плазме крови носит линейный характер.

Распределение

Связь периндоприлата с белками плазмы крови – незначительная, с АПФ – менее 30 % (зависит от концентрации). Объем распределения свободного периндоприлата – 0,2 л/кг.

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 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.

Выведение

Периндоприлат выводится почками, $T_{1/2}$ свободной фракции метаболита – 3-5 ч. Диссоциация периндоприлата, связанного с АПФ, медленная. Вследствие этого «эффективный» $T_{1/2}$ составляет 25 ч. Повторное применение периндоприла не приводит к его кумуляции, а $T_{1/2}$ периндоприлата при повторном приеме соответствует периоду его активности. Состояние «эффективной» C_{ss} достигается к концу 4-х суток.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Выведение периндоприлата замедляется у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с ХСН и с хронической почечной недостаточностью (ХПН) (у последних коррекцию дозы следует проводить в зависимости от клиренса креатинина (КК)). Диализный клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин. У пациентов с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза, при этом общее количество образующегося периндоприлата не меняется и коррекции режима дозирования не требуется.

Показания к применению

- артериальная гипертензия (в монотерапии и в составе комбинированной терапии);
- хроническая сердечная недостаточность;
- стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС): снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию;

- профилактика повторного инсульта (в составе комплексной терапии с индапамидом) у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе (инсульт или транзиторная церебральная ишемическая атака).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ и к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ, наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- непереносимость лактозы, дефицит лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу);
- беременность, период грудного вскармливания;
- одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);
- одновременное применение препарата с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Периндоприл при следующих состояниях: снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), гипонатриемия, цереброваскулярные заболевания, стенокардия – риск резкого снижения АД; реноваскулярная гипертензия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки – риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности; хроническая почечная недостаточность; системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия) и терапия иммунодепрессантами - риск развития агранулоцитоза и нейтропении; гиперкалиемия; стеноз аортального клапана, митральный стеноз, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA), гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; во время процедуры гемодиализа с применением высокопроточных полиакрилонитриловых мембран; перед процедурой афереза ЛПНП; у пациентов после трансплантации почек (отсутствует опыт клинического применения); одновременно с проведением десенсибилизирующей терапии аллергенами; при хирургическом вмешательстве (общая анестезия); у пациентов с сахарным диабетом,

получающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин (рекомендуется контролировать концентрацию глюкозы в крови); прием калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития, гиперкалиемия, пожилой возраст, применение у пациентов негроидной расы, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – единичные случаи развития гемолитической анемии; **одновременное применение препарата с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II).**

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Периндоприл противопоказан к применению при беременности. В настоящий момент нет неопровержимых эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности. Однако нельзя исключить небольшое увеличение риска возникновения нарушений развития плода. При планировании беременности или при ее наступлении во время применения препарата Периндоприла, следует немедленно прекратить прием препарата и, при необходимости, назначить другую гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности применения при беременности. Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во время II и III триместра беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление ossификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если пациентка получала ингибиторы АПФ во II и III триместрах беременности, рекомендуется провести ультразвуковое обследование для оценки состояния костей черепа и функции почек. Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под наблюдением из-за риска развития артериальной гипотензии.

Период грудного вскармливания

Вследствие отсутствия информации относительно применения периндоприла в период грудного вскармливания, его прием не рекомендуется.

Предпочтительно использовать другие препараты с более изученным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей.

Способ применения и дозы

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

Внутрь, утром, перед приемом пищи.

По возможности, до начала применения препарата Периндоприл пациентам из группы высокого риска развития артериальной гипотензии необходимо скорректировать ОЦК.

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг/сут., утром. При неэффективности терапии в течение месяца доза может быть повышена до 8 мг/сут. Периндоприл можно применять в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами.

У пациентов с высокой активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (в особенности у пациентов с реноваскулярной гипертензией, гиповолемией и/или со сниженным содержанием электролитов плазмы крови, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности 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 2 мг/сут.

В начале терапии препаратом Периндоприл может возникнуть 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 Периндоприла у таких пациентов.

Рекомендуется по возможности, прекратить прием диуретиков за 2-3 дня до предполагаемого начала терапии препаратом Периндоприл. При невозможности отменить диуретики, начальная доза препарата должна составлять 2 мг. При этом необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. В последующем доза препарата может быть увеличена. При необходимости прием диуретиков можно возобновить.

У пациентов пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2 мг/сутки в течение 1 недели. Затем доза может быть увеличена до 4 мг/сут. Через месяц после начала лечения суточная доза может быть увеличена до 8 мг. Дозу препарата повышают в зависимости от клинического эффекта и функции почек.

Хроническая сердечная недостаточность

Лечение пациентов с сердечной недостаточностью препаратом Периндоприл в комбинации с некалийсберегающими диуретиками и/или дигоксином и/или бета-адреноблокатором рекомендуется начинать под тщательным медицинским наблюдением, применяя препарат в начальной дозе 2 мг/сут., утром. В последующем через 2 недели

лечения в зависимости от клинического эффекта доза препарата может быть повышена до 4 мг/сут.

У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) или у пациентов с фактором риска (нарушение функции почек и тенденция к нарушению водно-электролитного баланса, пациенты, одновременно получающие диуретики и/или вазодилататоры), лечение необходимо проводить с особой осторожностью и начинать под тщательным медицинским наблюдением.

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

Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС): снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию

При стабильной ишемической болезни сердца начальная доза составляет 4 мг в сутки в течение 2 недель, затем суточная доза должна быть увеличена 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, которую через неделю можно увеличить до 4 мг в сутки. В дальнейшем, при необходимости, еще через неделю можно увеличить дозу до 8 мг в сутки с обязательным предварительным контролем функции почек. У пациентов пожилого возраста дозу препарата можно увеличить только при хорошей переносимости предыдущей, более низкой дозы.

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 следует начинать с дозы 2 мг 1 раз в сутки в течение первых двух недель до приема индапамида.

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

Применение при нарушении функции почек

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

Таблица 1. Доза препарата Периндоприл при почечной недостаточности

КК (мл/мин)	Рекомендуемая доза
Более и равен 60	4 мг/сутки
Менее 60, но более 30	2 мг/сутки
Менее 30, но более 15	2 мг через день
Пациентам на гемодиализе ¹ менее 15	2 мг в день диализа

¹ Диализный клиренс периндоприла – 70 мг/мин. Препарат следует принимать после проведения сеанса диализа.

Применение при нарушении функции печени

У пациентов с хронической печеночной недостаточностью коррекции режима дозирования не требуется.

Возраст до 18 лет

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

Побочное действие

Для описывания частоты нежелательных реакций использовалась следующая градация частоты развития нежелательных реакций: очень часто – более 10 %, частые – более 1 %, но менее 10 %, нечастые – более 0,1 %, но менее 1 %, редкие – более 0,01 %, но менее 0,1 %, очень редкие – менее 0,01 %, включая отдельные сообщения.

Со стороны нервной системы

Часто - головная боль, повышенная утомляемость, головокружение, снижение аппетита, шум в ушах, нарушение зрения, судороги, парестезия, вертиго; нечасто – лабильность настроения, бессонница, сонливость, обморок; очень редко – спутанность сознания.

Со стороны сердечно - сосудистой системы

Часто – чрезмерное снижение АД и связанные с этим симптомы вазодилатации; нечасто – васкулит, тахикардия, ощущение сердцебиения; очень редко – аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска.

Со стороны органов дыхания

Часто – «сухой» кашель, затруднения дыхания, одышка; нечасто – бронхоспазм, боль в грудной клетке; очень редко – эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы

Часто – тошнота, рвота, боль в животе, изменение вкуса, диарея или запоры, диспепсия; нечасто – кишечный ангионевротический отек; редко - сухость слизистой оболочки

полости рта; очень редко – холестатическая желтуха, панкреатит, цитолитический или холестатический гепатит.

Аллергические реакции

Часто – кожные высыпания, кожный зуд; нечасто – крапивница, ангионевротический отек лица, губ, верхних и нижних конечностей, слизистых оболочек, языка, голосовых связок и/или гортани, фотосенсибилизация, пузырьчатка, крапивница; очень редко – мультиформная экссудативная эритема.

Со стороны мочевыводящей системы

Нечасто – снижение функции почек; очень редко – острая почечная недостаточность.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Часто – мышечные спазмы; нечасто – артралгия, миалгия.

Общие расстройства и симптомы

Часто – астения; нечасто – повышенное потоотделение, периферические отеки, слабость, лихорадка, падения.

Лабораторные показатели

Часто – гиперкреатининемия, протеинурия, гиперкалиемия, гиперурикемия; редко (при длительном применении в высоких дозах) – нейтропения, лейкопения, гипогемоглобинемия, тромбоцитопения, снижение гематокрита; очень редко – агранулоцитоз, панцитопения, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, гемолитическая анемия (на фоне дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), гипогликемия.

Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД, шок, ступор, брадикардия, нарушение водно-электролитного баланса (гиперкалиемия, гипонатриемия), почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, головокружение, возбуждение и кашель.

Лечение:

Промывание желудка, восстановление водно-электролитного баланса, восполнение сниженного ОЦК. В случае выраженного снижения АД пациенту следует принять горизонтальное положение, ноги в возвышенном положении, требуется внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида. Эффективен гемодиализ (не применять высокопроницаемые полиакрилонитриловые мембраны). Может потребоваться внутривенное введение катехоламинов. При развитии брадикардии – атропин, может потребоваться постановка искусственного водителя ритма. Необходим постоянный

контроль показателей жизненно-важных функций и показателей водно-электролитного баланса крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение противопоказано

Алискирен

У пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) вызывает риск гиперкалиемии, ухудшение функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА II)

Одновременное применение препарата Периндоприл и АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение не рекомендуется

Алискирен

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

Диуретики

У некоторых пациентов, получающих диуретические препараты, особенно при избыточном выведении жидкости и/или солей, в самом начале терапии периндоприлом может наблюдаться снижение АД. Риск развития данного осложнения можно уменьшить путем отмены диуретика за 2- 3 дня до начала терапии периндоприлом, путем восполнения ОЦК, а также применяя ингибитор АПФ в более низких дозах. Дальнейшее повышение дозы препарата должно осуществляться с осторожностью.

Препараты калия, калийсберегающие диуретики (например, амилоридом, триамтерен, спиронолактон, эплеренон [производное спиронолактона]), другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая антагонисты рецепторов к ангиотензину II, такролимус, циклоспорин и ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]).

Возможно повышение содержания калия в сыворотке крови, иногда значительно выраженное. Одновременное применение ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, эплеренон, триамтерен и амилорид), а также препаратов калия может приводить к существенному повышению содержания калия в сыворотке крови. Применять эти препараты в комбинации следует только в случае гипокалиемии,

при этом необходимо соблюдать меры предосторожности и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Литий

Одновременное применение ингибиторов АПФ и препаратов лития может приводить к обратимому увеличению концентрации лития в плазме крови и развитию 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»).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут)

Применение НПВП может сопровождаться ослаблением антигипертензивного эффекта ингибиторов АПФ. Более того, установлено, что НПВП и ингибиторы АПФ обладают аддитивным эффектом в отношении увеличения содержания калия в сыворотке крови, при этом возможно также нарушение функции почек. В отдельных случаях может развиваться острая почечная недостаточность, особенно при снижении ОЦК, у пациентов пожилого возраста и при нарушении функции почек. Как правило, эти эффекты носят обратимый характер и обычно наблюдаются у пациентов с нарушенной функцией почек.

Гипотензивные средства

Антигипертензивный эффект периндоприла может усиливаться на фоне одновременного применения с другими гипотензивными препаратами, сосудорасширяющими средствами, нитратами короткого и пролонгированного действия.

Инсулин и гипогликемические лекарственные средства для приема внутрь

Применение ингибиторов АПФ у пациентов с сахарным диабетом может усилить гипогликемический эффект инсулина или препаратов сульфонилмочевины (повышение толерантности к глюкозе приводит к уменьшению потребности в инсулине или препаратах сульфонилмочевины).

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические лекарственные препараты (нейролептики), средства для общей анестезии

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

Симпатомиметики

Могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота в качестве антиагрегантного средства, тромболитики, бета-адреноблокаторы, нитраты

Периндоприл можно одновременно применять с ацетилсалициловой кислотой, тромболитиками, бета-адреноблокаторами и/или нитратами.

Препараты золота

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат для применения внутривенно) описан симптомокомплекс, включающий гиперемия лица, тошноту, рвоту и снижение артериального давления.

Баклофен

Усиливает антигипертензивное действие гипотензивных лекарственных препаратов (включая ингибиторы АПФ). При совместном применении требуется контроль АД и, в случае необходимости, коррекция дозы препарата Периндоприл.

Эстрамусти

При одновременном применении ингибиторов АПФ и эстрамустина сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы ДПП-4 (глиптины), такие как вилдаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, линаглиптин, наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

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

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR, наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Рацекадотрил (лекарственное средство для лечения острой диареи)

При одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП), таких как рацекадотрил, сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека.

Особые указания

В случае возникновения эпизода нестабильной стенокардии в течение первого месяца терапии препаратом Периндоприл необходимо оценивать соотношение пользы и риска продолжения терапии данным препаратом.

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия наблюдается редко у пациентов без сопутствующих заболеваний. Риск чрезмерного снижения АД выше у пациентов со сниженным ОЦК (прием диуретиков, при соблюдении диеты с ограничением потребления поваренной соли, при гемодиализе, рвоте, диарее, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой

активностью ренина плазмы крови). Данное осложнение наиболее характерно для 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). У пациентов с повышенным риском симптоматической артериальной гипотензии начало терапии следует проводить под тщательным медицинским контролем. У пациентов с ИБС или с цереброваскулярными заболеваниями выраженная артериальная гипотензия может привести к развитию инфаркта миокарда или цереброваскулярных осложнений. В связи с этим лечение таких пациентов также следует начинать под медицинским наблюдением с дальнейшим тщательным титрованием дозы в зависимости от клинического эффекта и переносимости. Перед началом терапии препаратом Периндоприл, как и другими ингибиторами АПФ, а также во время его приема следует тщательно контролировать АД, показатели функции почек и содержание ионов калия в сыворотке крови.

С целью уменьшения вероятности развития симптоматической артериальной гипотензии у пациентов, получающих терапию диуретиками в высоких дозах, их следует отменить за 2-3 дня до начала применения препарата Периндоприл. В дальнейшем при необходимости терапию диуретиками можно возобновить под тщательным контролем АД.

В случае развития артериальной гипотензии, пациенту следует принять горизонтальное положение, при необходимости ему следует провести внутривенную инфузию с применением 0,9 % раствора натрия хлорида. Выраженное снижение АД при первом приеме препарат Периндоприл не является противопоказанием для его дальнейшего применения. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено при условии тщательного подбора дозы препарата.

У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, которая может развиваться в начальном периоде терапии ингибиторами АПФ, может привести к ухудшению функции почек. В некоторых случаях сообщалось о развитии острой почечной недостаточности, которая обычно носит обратимый характер.

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ могут повышаться концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Данные изменения обычно возвращаются к норме после отмены препарата.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, при наличии ранее не выявленной почечной недостаточностью, особенно при сопутствующем применении диуретических средств, может повышаться концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Данные изменения обычно выражены незначительно и носят обратимый характер. В этом случае рекомендуется снижение дозы препарата Периндоприл и/или отмена диуретика.

Применение ингибиторов АПФ у пациентов с реноваскулярной гипертензией сопровождается повышением риска развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких пациентов начинают под тщательным медицинским наблюдением с применением препарата в малых дозах и дальнейшим адекватным подбором дозы. В течение первых нескольких недель терапии необходимо временно прекратить лечение диуретическими средствами и контролировать функцию почек.

Анафилактоидные реакции могут также развиваться при применении ингибиторов АПФ у пациентов, которым проводили аферез липопротеинов низкой плотности абсорбцией с помощью декстарн сульфата или у пациентов, находящихся на гемодиализе с применением высокопроточных мембран, таких как полиакрилонитриловые. Поэтому подобных комбинаций следует избегать, применяя либо другие гипотензивные препараты, либо альтернативные мембраны для гемодиализа.

Данные о применении препарата Периндоприл после трансплантации почки отсутствуют. При лечении ингибиторами АПФ описаны случаи ангионевротического отека лица, губ, языка, голосовых складок и/или гортани, в том числе у пациентов, получавших Периндоприл. Данное осложнение может возникнуть на любом этапе терапии. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении гортанного свиста или ангионевротического отека лица, языка или голосовых связок препарат Периндоприл следует немедленно отменить. 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 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.

При лечении ингибиторами АПФ описаны также случаи ангионевротического отека кишечника. У пациентов отмечали боль в животе (с/без тошноты или рвоты); в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и нормальным уровнем С-1 эстеразы. Диагноз устанавливали с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, принимающих ингибиторы АПФ, при установлении

дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

У пациентов, у которых в анамнезе наблюдался ангионевротический отек, не связанный с ингибиторами АПФ, может быть повышен риск его развития при лечении препаратами этой группы.

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время проведения десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых, могут развиваться анафилактоидные реакции, угрожающие жизни. Путем временного прекращения применения ингибиторов АПФ этих реакций удавалось избежать, однако они возникали вновь при случайном приеме указанных препаратов.

Очень редко при приеме ингибиторов АПФ отмечали случаи развития синдрома, который начинался с развития холестатической желтухи, прогрессировал до фульминантного некроза печени и в некоторых случаях приводил к летальному исходу. Механизм развития данного синдрома не ясен. Применение препарата Периндоприл у пациентов с признаками развития желтухи или значительным повышением активности «печеночных» ферментов следует отменить и провести соответствующий мониторинг лабораторных показателей и состояния пациента.

Отмечались случаи развития нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии на фоне приема ингибиторов АПФ. Подобные случаи достаточно редки у пациентов с нормальной функцией почек. Нейтропения и агранулоцитоз исчезают после отмены ингибиторов АПФ. Периндоприл следует применять с особой осторожностью у пациентов с системными васкулитами, получающих иммуносупрессивную терапию, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, либо при комбинации данных факторов риска, особенно у пациентов с нарушением функции почек. У таких пациентов в некоторых случаях могут развиваться инфекционные заболевания, устойчивые к терапии антибиотиками. В случае применения препарата Периндоприл у таких пациентов следует проводить регулярный контроль лейкоцитов крови.

При появлении любых симптомов инфекции (например, ангины, лихорадки) пациенту следует немедленно обратиться к врачу, так как они могут быть проявлением нейтропении.

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл менее эффективен в качестве гипотензивного препарата у пациентов негроидной расы. Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Кашель, появляющийся при применении ингибиторов АПФ, является непродуктивным, стойким и проходит после прекращения лечения. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать его возможную связь с ингибиторами АПФ.

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, состояние которых требует хирургического вмешательства и/или при необходимости общей анестезии, может привести к развитию артериальной гипотензии или коллапсу, что обусловлено резким усилением антигипертензивного действия.

Следует предупредить хирурга/анестезиолога о применении ингибиторов АПФ и прекратить прием препарата Периндоприл за 24 ч до хирургического вмешательства (включая стоматологию). При развитии артериальной гипотензии необходимо поддерживать АД путем восполнения ОЦК.

При применении ингибиторов АПФ возможно развитие гиперкалиемии. Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, сопутствующие патологические состояния (в особенности снижение ОЦК, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз). Гиперкалиемия может стать причиной тяжелых, иногда фатальных нарушений ритма сердца. Рекомендуется периодический контроль содержания ионов калия в плазме крови.

Обычно не рекомендуется одновременно применять Периндоприл и препараты калия, заменители соли, содержащие ионы калия, калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен или амилорид) или другие препараты, связанные с риском повышения содержания калия (например гепарин) из-за возможности возникновения выраженной гиперкалиемии. Если совместный прием указанных препаратов является необходимым, то терапия должна сопровождаться регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови.

Пациентам с сахарным диабетом может потребоваться более тщательное наблюдение и коррекция дозы гипогликемических средств для приема внутрь и инсулина, особенно во время первого месяца терапии ингибитором АПФ, включая Периндоприл.

Не рекомендуется применять одновременно с препаратом Периндоприл препараты лития. Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью применять у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также у пациентов с митральным стенозом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При применении препарата Периндоприл следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении другой работы, требующей повышенного внимания, особенно в начале лечения, в связи с опасностью развития артериальной гипотензии и головокружения.

Форма выпуска

Таблетки по 4 мг, 8 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/пленки и алюминиевой фольги.

По 3 блистера вместе с влагопоглотителем (силикагель) помещают в пакет из ламинированной фольги.

1 пакет вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Ауробиндо Фарма Лтд., Индия

Юридический адрес предприятия-производителя: Участок № 2, Майтривихар, Амирпет, Хайдерабад – 500038, Телангана, Индия

Фактический адрес предприятия-производителя:

Юнит III, Сюрвей № 313, Бачупали Виладж, Кватхубулапур Мандал, Ранга Редди Дистрикт, 500 072, Телангана, Индия

Претензии потребителей и рекламации по качеству препарата принимаются по адресу представительства:

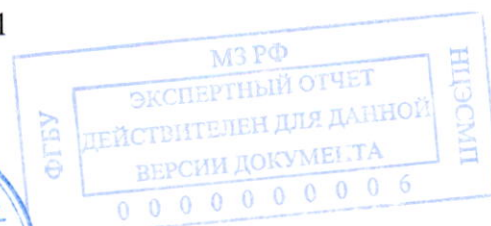
Представительство компании «Ауробиндо Фарма Лтд.»

125438, г. Москва, ул. Михалковская, д. 636, стр.1

Тел/факс: 8 (495) 601-93-06

Представитель компании

(по доверенности)



А.Шривастава