

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Периндоприл**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Периндоприл**Международное непатентованное наименование:** периндоприл**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав**1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 2 мг содержит:Состав ядра таблетки:*Активное вещество:* периндоприла эрбумин – 2,0 мг.*Вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный прежелатинизированный – 15,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 71,0 мг, кросповидон – 10,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,0 мг, магния стеарат – 1,0 мг.Состав оболочки таблетки: опадрай II белый (85F18422) – 3,0 мг (поливиниловый спирт – 40,0 %, титана диоксид – 25,0 %, макрогол-3350 – 20,20 %, тальк – 14,80 %).1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 4 мг содержит:Состав ядра таблетки:*Активное вещество:* периндоприла эрбумин – 4,0 мг.*Вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный прежелатинизированный – 15,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 69,0 мг, кросповидон – 10,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,0 мг, магния стеарат – 1,0 мг.Состав оболочки таблетки: опадрай II зеленый (85F21738) – 3,0 мг (поливиниловый спирт – 40,0 %, титана диоксид – 24,345 %, макрогол-3350 – 20,20 %, тальк – 14,80 %, индигокармин – 0,54 %, лак алюминиевый желтый – 0,115 %).1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 8 мг содержит:Состав ядра таблетки:*Активное вещество:* периндоприла эрбумин – 8,0 мг.*Вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный прежелатинизированный – 15,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 65,0 мг, кросповидон – 10,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,0 мг, магния стеарат – 1,0 мг.

111379

Состав оболочки таблетки: опадрай II зеленый (85F21867) – 3,0 мг (поливиниловый спирт – 40,0 %, титана диоксид – 21,0 %, макрогол-3350 – 20,20 %, тальк – 14,80 %, индигокармин – 2,50 %, краситель железа оксид желтый – 1,50 %.

Описание

Таблетки 2 мг: таблетки круглой, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном срезе – ядро белого или почти белого цвета.

Таблетки 4 мг: таблетки круглой, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой от светло-зеленого до зеленого цвета. На поперечном срезе – ядро белого или почти белого цвета.

Таблетки 8 мг: таблетки круглой, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой от серо-зеленого до зеленого с сероватым оттенком цвета. На поперечном срезе – ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: C09AA04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Периндоприл представляет собой ингибитор АПФ. АПФ 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 этого повышается активность ренина плазмы (вследствие угнетения 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 оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту периндоприлату. Другие метаболиты препарата не оказывают ингибирующего действия на АПФ *in vitro*.

Периндоприл снижает как систолическое, так и диастолическое артериальное давление (АД). Периндоприл уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов, что приводит к снижению артериального давления (АД), при этом периферическое кровообращение улучшается без изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Максимальный гипотензивный эффект достигается через 4-6 часов после приема препарата и продолжается 24 ч. У пациентов с положительным ответом на терапию нормализация АД

наступает в течение месяца постоянного приема препарата, при этом эффект «привыкания» не наблюдается. Установлено, что резкая отмена препарата не сопровождается синдромом «отмены».

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка.

Сопутствующее применение тиазидных диуретиков усиливает выраженность гипотензивного действия. Комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Применение периндоприла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, уменьшает преднагрузку и постнагрузку на сердце. Периндоприл уменьшает давление наполнения левого и правого желудочков, уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов, увеличивает сердечный выброс с улучшением сердечного индекса, увеличивает регионарный мышечный кровоток.

При применении периндоприла отмечалось снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частота нефатального инфаркта миокарда и др.).

Фармакокинетика

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) периндоприла в плазме крови 1 ч, периндоприлата – 3-4 ч.

Приблизительно 27 % общего количества абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат – активный метаболит. Кроме периндоприлата в процессе метаболизма образуется еще 5 метаболитов – все они являются неактивными веществами. Период полувыведения ($T_{1/2}$) периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч. $T_{1/2}$ периндоприлата – 3-4 ч.

Прием препарата во время еды сопровождается уменьшением превращения периндоприла в периндоприлат, соответственно уменьшая биодоступность препарата.

Распределение

Связывание периндоприлата с белками плазмы крови составляет 20 %, в основном с АПФ, и носит дозозависимый характер. Объем распределения свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг.

Выведение

Периндоприлат выводится почками и общий период $T_{1/2}$ несвязанной фракции составляет 17 ч, что обеспечивает равновесную концентрацию в течение 4 сут.

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста и лиц с сопутствующими заболеваниями

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью. При почечной недостаточности коррекцию дозы препарата желательно проводить с учетом степени нарушения функции почек.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

У пациентов с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уменьшается наполовину. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается и изменений дозы препарата не требуется.

Показания к применению

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- профилактика повторного инсульта (в составе комплексной 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, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к периндоприлу или любому из вспомогательных веществ препарата, или к другим ингибиторам АПФ;
- ангионевротический отек в анамнезе в результате предшествующей терапии ингибиторами АПФ, наследственный и /или идиопатический ангионевротический отек;
- беременность, период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренном или тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью

Снижение объема циркулирующей крови (прием диуретиков, применение калийсодержащих препаратов и биологически активных добавок, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), гипонатриемия, цереброваскулярные заболевания, ишемическая

болезнь сердца – риск резкого снижения АД; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, артериальная гипотензия, 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 (в том числе после трансплантации почки) – риск развития агранулоцитоза и нейтропении; гиперкалиемия; стеноз аортального или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; процедура гемодиализа с использованием высокопроточных полиакрилнитриловых мембран; перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами; применение у пациентов после трансплантации почки (отсутствует опыт клинического применения); хирургическое вмешательство (общая анестезия); пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, рекомендуется контролировать концентрацию глюкозы в крови; врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – единичные случаи развития гемолитической анемии; прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития; применение у пациентов негроидной расы; пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

При беременности применение периндоприла противопоказано. Не следует применять периндоприл в первом триместре беременности, поэтому при подтверждении беременности прием периндоприла необходимо отменить как можно раньше.

Периндоприл противопоказан во втором и третьем триместрах беременности, так как может вызывать фетотоксические эффекты плода (снижении функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа плода) и неонатальные токсические эффекты (почечную недостаточность, артериальную гипертензию, гиперкалиемию). Если все же применяли периндоприл во втором и третьем триместрах беременности, то необходимо провести ультразвуковое исследование функции почек и костей черепа плода.

Ингибиторы АПФ могут выделяться в грудное молоко, поэтому при необходимости применения периндоприла в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

В случае необходимости применения ингибиторов АПФ женщинам репродуктивного возраста необходимо использовать надёжные методы контрацепции.

Способ применения и дозы

Внутрь, рекомендуется принимать один раз в сутки, перед приемом пищи,

предпочтительно утром.

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

Артериальная гипертензия

Препарат можно применять в монотерапии 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)* (например, при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или гипонатриемии, ХСН в стадии декомпенсации или тяжелой степени артериальной гипертензии) рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг в сутки в один прием. При неэффективности терапии в течение месяца доза может быть увеличена до 8 мг 1 раз/сутки и при хорошей переносимости предыдущей дозы.

Добавление ингибиторов АПФ *пациентам, принимающим диуретики*, может стать причиной развития артериальной гипотензии. В связи с этим рекомендуется проводить терапию с осторожностью, отменить прием диуретиков за 2-3 дня до начала лечения периндоприлом или начинать лечение периндоприлом с начальной дозы 2 мг в сутки, в один прием. Необходим контроль: АД, функции почек и содержания калия в сыворотке крови. В дальнейшем доза препарата 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, в один прием. В дальнейшем дозу можно постепенно увеличить до 4 мг и, при необходимости, до максимальной – 8 мг один раз в сутки, при условии хорошей переносимости меньшей дозы.

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг утром, под медицинским наблюдением. Через 2 недели доза может быть увеличена до 4 мг в сутки в один прием, под контролем АД. Лечение ХСН с клиническими проявлениями обычно комбинируют с калийнесберегающими диуретиками, бета-адреноблокаторами и/или дигоксином.

У *пациентов с ХСН, с почечной недостаточностью и со склонностью к электролитным нарушениям (гипонатриемия), а также у пациентов, принимающих одновременно диуретики и/или вазодилататоры*, лечение периндоприлом 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 приема периндоприла необходимо устранить гиповолемию и электролитные нарушения.

Рекомендуется перед началом терапии и во время нее тщательно контролировать АД, состояние функции почек и содержание калия в сыворотке крови.

Профилактика повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе

Терапию периндоприлом следует начинать с дозы 2 мг 1 сутки в течение первых 2-х недель до приема индапамида, после возможно увеличение дозы до 4 мг раз в сутки. Лечение следует начинать в любое время (от 2-х недель до нескольких лет) после перенесенного инсульта.

Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС)

У пациентов со стабильной ИБС рекомендуемая начальная доза периндоприла составляет 4 мг один раз в сутки. Через 2 недели дозу увеличивают 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 один раз 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 периндоприла можно увеличивать только при хорошей переносимости предыдущей, более низкой дозы.

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

Рекомендуемые дозы:

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

*- Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин. Периндоприл необходимо принимать после сеанса диализа.

При заболеваниях печени: коррекции доз не требуется.

Побочное действие

Для определения частоты возникновения побочных эффектов препарата применяют следующую классификацию: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), очень редко ($\geq 1/10\ 000$), частота неизвестна (частота не может быть подсчитана по доступным данным)

Нарушения со стороны сердца и сосудов: часто – выраженное снижение АД; очень редко – аритмии, стенокардия, инфаркт миокарда или инсульт, возможно вторичные, вследствие выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска; частота

неизвестна – васкулит, тахикардия, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – почечная недостаточность, импотенция; очень редко – острая почечная недостаточность.

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, дисгевзия, диспепсия, диарея, запор; нечасто – сухость во рту; очень редко – цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел «Особые указания»), панкреатит, ангионевротический отек кишечника.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожная сыпь, зуд; нечасто – ангионевротический отек лица, конечностей, крапивница; очень редко – мультиформная эритема; частота неизвестна – фотосенсибилизация, экзема.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, парестезии; нечасто – нарушения сна или настроения; очень редко – спутанность сознания.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения; нечасто – повышенное потоотделение; частота неизвестна – сонливость, обморок.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушения зрения.

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

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – мышечные судороги; частота неизвестна – артралгия, миалгия.

Лабораторные и инструментальные данные: редко – повышенное содержание калия в сыворотке крови; очень редко – снижение содержания гемоглобина и гематокрита, снижение числа тромбоцитов и лейкоцитов; в отдельных случаях возможны агранулоцитоз или панцитопения, в редких случаях описано также повышение активности «печеночных» трансаминаз, концентрации билирубина сыворотки крови; гипогликемия. При врожденном дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы отмечены отдельные случаи гемолитической анемии; частота неизвестна – эозинофилия, повышение концентрации мочевины и креатинина плазмы крови; эти явления проходят после отмены препарата и чаще встречаются при наличии почечной недостаточности, тяжелой хронической сердечной недостаточности или реноваскулярной гипертензии.

При клубочковой нефропатии применение ингибиторов АПФ может вызвать протеинурию. В особых случаях (после трансплантации почки или при гемодиализе) применение ингибиторов АПФ приводит к анемии (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

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

Лечение: при выраженном снижении АД - придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами и провести мероприятия по восполнению объема циркулирующей крови (ОЦК), по возможности - внутривенное введение раствора катехоламинов. При развитии выраженной брадикардии, не поддающейся лекарственной терапии (в т.ч. атропином), показана установка искусственного водителя ритма. Необходимо контролировать жизненно важные функции и концентрации креатинина и электролитов в сыворотке крови. Периндоприл может быть удален из системного кровотока методом гемодиализа. Необходимо избегать использования высокопроницаемых полиакрилонитриловых мембран.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные препараты или препараты других фармакологических классов могут повышать риск развития гиперкалиемии: илискирен 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.

Одновременное применение противопоказано

Алискирен

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

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.

Двойная блокада РААС

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая

острую почечную недостаточность) по сравнению с 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 в плазме крови и АД.

Эстрамустин

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

Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид), препараты калия

Обычно на фоне терапии ингибиторами АПФ содержание калия в сыворотке крови остается в пределах нормальных значений, но у некоторых пациентов может развиваться гиперкалиемия. Комбинированное применение ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен или амилорид), препаратов калия может вызывать гиперкалиемию (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Поэтому не рекомендуется комбинировать периндоприл с этими препаратами. Назначать эти комбинации следует только в случае гипокалиемии, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови. Особенности применения спиронолактона при сердечной недостаточности описаны далее.

Литий

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ возможно развитие обратимого повышения содержания лития в сыворотке крови и литиевой токсичности. Одновременное применение ингибиторов АПФ с тиазидными диуретиками может дополнительно повышать содержание лития в сыворотке крови и увеличивать риск развития его токсических эффектов. Одновременное применение периндоприла и лития не рекомендуется. При необходимости такой комбинированной терапии она проводится под регулярным контролем содержания лития в сыворотке крови.

Одновременное применение с лекарственными средствами, требующее особой осторожности

Калийсберегающие диуретики

У пациентов, принимающих диуретики, особенно при избыточном выведении жидкости и/или электролитов, в начале терапии ингибиторами АПФ может развиваться чрезмерная артериальная гипотензия. Риск чрезмерного снижения АД можно уменьшить путем отмены диуретика, внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида, а также назначая ингибитор АПФ в более низких дозах. Дальнейшее повышение дозы периндоприла должно осуществляться с осторожностью.

При артериальной гипертензии у пациентов, получающих диуретики, особенно при избыточном выведении жидкости и/или электролитов, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен 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 функция 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).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе ацетилсалициловая кислота в дозах от 3г/сутки и выше

Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП), может привести к снижению гипотензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может привести 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.

Гипогликемические средства

Одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь) может усилить гипогликемический

эффект, вплоть до развития гипогликемии. Как правило, данный феномен возникает в первые недели комбинированной терапии у пациентов с почечной недостаточностью.

Баклофен

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

Одновременное применение с лекарственными средствами, требующее определенной осторожности

Другие гипотензивные средства и вазодилататоры

Одновременное применение периндоприла с другими гипотензивными средствами может усилить гипотензивный эффект периндоприла. Одновременное применение нитроглицерина, других нитратов или вазодилататоров может привести к дополнительному гипотензивному эффекту.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитические средства, бета-адреноблокаторы и нитраты

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

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

У пациентов, одновременно получающих терапию ингибиторами mTOR, может повышаться риск развития ангионевротического отека.

Препараты, содержащие ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол)

При одновременном применении с ингибиторами АПФ риск развития гиперкалиемии повышается.

Глиптины (ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин)

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы IV типа (ДДП IV).

Рацекадотрил

Известно, что ингибиторы АПФ могут вызывать развитие ангионевротического отека. Риск его развития может повышаться при совместном применении с рацекадотрилом – ингибитором энкефалиназы, применяемым для лечения острой диареи.

Трициклические антидепрессанты/антипсихотические средства (нейролептики)/средства для общей анестезии (общие анестетики)

Совместное применение с ингибиторами АПФ может приводить к усилению гипотензивного эффекта.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивное действие ингибиторов АПФ. При назначении подобной комбинации следует регулярно оценивать эффективность ингибиторов АПФ.

Этанол (алкоголь) усиливает гипотензивный эффект препарата.

Препараты золота

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

Аллопуринол, цитостатические средства и иммунодепрессанты, системные глюкокортикостероиды, прокаинамид.

Прием этих препаратов одновременно с ингибиторами АПФ может повышать риск лейкопении.

Особые указания

Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС)

При развитии эпизода нестабильной стенокардии (значительного или нет) в течение первого месяца терапии периндоприлом необходимо оценить соотношение польза/риск дальнейшего применения препарата Периндоприл.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызвать резкое снижение АД. У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией симптоматическая артериальная гипотензия редко возникает после приема первой дозы. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализа, а так же при диарее или рвоте, или у пациентов с тяжелой ренинзависимой гипертензией. Выраженная артериальная гипотензия наблюдалась у пациентов с тяжелой ХСН, как при наличии сопутствующей почечной недостаточности, так и при ее отсутствии. Наиболее часто выраженная артериальная гипотензия может развиваться 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. То же касается и пациентов с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к инфаркту миокарда или цереброваскулярным осложнениям. В случае развития артериальной гипотензии необходимо придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами, и при необходимости ввести внутривенно 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 периндоприлом 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 периндоприла.

Нарушение функции почек и реноваскулярная гипертензия

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

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 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 сывороточных концентраций 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 подборе дозы. В течение первых недель терапии периндоприлом 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 периндоприла и/или отмена диуретического средства.

Анафилактические реакции во время проведения процедуры афереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-афереза)

У пациентов при назначении ингибиторов АПФ на фоне проведения процедуры афереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с помощью декстран-сульфата, в редких случаях

возможно развитие анафилактической реакции. Рекомендуется временная отмена ингибитора АПФ (не менее чем за 24 часа) перед каждой процедурой афереза.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о длительных угрожающих жизни анафилактоидных реакциях у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядами перепончатокрылых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ следует с осторожностью назначать пациентам с аллергией и получающих десенсибилизирующую терапию. Однако эти реакции можно предотвратить временной отменой ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа до каждой процедуры десенсибилизации.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

Редко у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, в т.ч. периндоприл, развивались ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани. Это состояние может развиваться в любой момент лечения. При развитии ангионевротического отека лечение должно немедленно быть прекращено, пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного исчезновения симптомов. Ангионевротический отек губ и лица обычно не требует лечения; для уменьшения выраженности симптомов можно применить антигистаминные средства.

Ангионевротический отек языка, голосовых складок или гортани может привести к летальному исходу. При развитии ангионевротического отека необходимо немедленно подкожно ввести эпинефрин (адреналин) и обеспечить проходимость дыхательных путей.

Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы. Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АПФ, могут оказаться подверженными высокому риску развития ангионевротического отека при приеме ингибитора АПФ.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе, возможно в сочетании с тошнотой и рвотой; в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и нормальном уровне С1-эстеразы. Диагностируют с помощью компьютерной томографии или ультразвукового исследования органов брюшной полости, или во время хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения терапии ингибитором АПФ. У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, следует учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника при дифференциальной диагностике боли в животе.

Кашель

На фоне терапии ингибиторами АПФ может развиваться упорный, непродуктивный сухой кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при

дифференциальной диагностике кашля.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов гипотензивное действие ингибиторов АПФ может быть более выраженным по сравнению с молодыми пациентами. Рекомендуется начинать курс лечения с низких доз и оценивать функции почек в начале приема препарата.

Гиперкалиемия

На фоне терапии ингибиторами АПФ, включая периндоприл, у некоторых пациентов может повышаться содержание калия в крови. Риск гиперкалиемии повышен у пациентов с почечной и/или сердечной недостаточностью, декомпенсированным сахарным диабетом и у пациентов, применяющих калийсберегающие диуретики, препараты калия или другие препараты, вызывающие гиперкалиемию (например, гепарин). При необходимости одновременного назначения указанных препаратов, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

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

Стеноз аортального или митрального клапана/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ, в т.ч. и периндоприл, должны с осторожностью назначаться пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выносящего тракта левого желудочка (стеноз аортального клапана и гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия).

Нейтропения/Агранулоцитоз/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. Периндоприл необходимо с очень большой осторожностью применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (например, системная красная волчанка, 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, не поддающихся интенсивной антибиотикотерапии. При проведении терапии

периндоприлом у пациентов с вышеперечисленными факторами рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови и предупреждать пациента о необходимости информировать врача о появлении любых симптомов инфекции.

У пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы отмечены единичные случаи развития гемолитической анемии.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в первые несколько месяцев терапии ингибиторами АПФ необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), а также с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано.

Протеинурия

Протеинурия может развиваться у пациентов, уже имеющих нарушения функции почек, а также во время применения высоких доз ингибиторов АПФ.

Печеночная недостаточность

Во время терапии ингибиторами АПФ иногда возможно развитие синдрома, который начинается с холестатической желтухи и затем прогрессирует до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. Если во время приема ингибитора АПФ появляется желтуха или наблюдается повышение активности «печеночных» трансаминаз, ингибитор АПФ следует немедленно отменить, а пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Негроидная раса

Риск развития ангионевротического отека у пациентов негроидной расы более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы, возможно, из-за большей распространенности низкорениновых состояний в популяции данной группы пациентов с артериальной гипертензией.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами

Учитывая возможность развития артериальной гипотензии или головокружения, которые могут повлиять на управление автотранспортом и работу с механизмами, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг, 4 мг, 8 мг. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 3, 5, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «Изварино Фарма», Россия

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Претензии потребителей направлять в адрес производителя:

ООО «Изварино Фарма», Россия

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

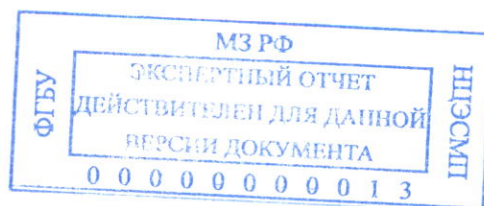
Тел.: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54

Начальник отдела регистрации
ООО «Изварино Фарма»



Е.А. Поспелова



111379