

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ПЕРИНДОПРИЛ, 4 мг, таблетки

ПЕРИНДОПРИЛ, 8 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: периндоприл.

ПЕРИНДОПРИЛ, 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 4 мг периндоприла (в виде эрбумина).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3., 4.4).

ПЕРИНДОПРИЛ, 8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 8 мг периндоприла (в виде эрбумина).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3., 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые, плоскоцилиндрической формы таблетки, белого или почти белого цвета, с двухсторонней фаской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат ПЕРИНДОПРИЛ показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет:

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС): снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

При выборе дозы следует учитывать особенности клинической ситуации (см. раздел 4.4.) и степень снижения артериального давления (АД) на фоне проводимой терапии.

Для обеспечения указанных ниже режимов дозирования при необходимости применения препарата в дозе 2 мг следует назначать препараты периндоприла других производителей в лекарственной форме «таблетки 2 мг» или «таблетки 4 мг» с разделительной риской.

Артериальная гипертензия

Препарат можно использовать в виде монотерапии или в комбинации с гипотензивными препаратами других классов (см. разделы 4.3., 4.4., 5.1.).

Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг один раз в сутки.

У пациентов с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (особенно при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или снижении содержания электролитов плазмы крови, декомпенсации ХСН 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 1 раз в сутки.

В случае необходимости через месяц после начала терапии можно увеличить дозу препарата до 8 мг 1 раз в сутки.

В начале терапии лекарственным препаратом 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 лекарственного препарата у данной группы пациентов.

Рекомендуется, по возможности, прекратить прием диуретиков за 2–3 дня до предполагаемого начала терапии лекарственным препаратом (см. раздел 4.4.).

При невозможности отменить диуретики, начальная доза лекарственного препарата должна составлять 2 мг. При этом необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. В дальнейшем, в случае необходимости, доза препарата может быть увеличена. При необходимости прием диуретиков можно возобновить.

У пациентов пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2 мг в сутки. При необходимости через месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 4 мг в сутки, а затем до 8 мг в сутки с учетом состояния функции почек (см. табл. 1).

ХСН

Лечение пациентов с ХСН лекарственным препаратом в комбинации с калийсберегающими диуретиками и/или дигоксином и/или бета-адреноблокаторами рекомендуется начинать под тщательным медицинским наблюдением, назначая препарат в начальной дозе 2 мг один раз в день, утром. Через две недели лечения доза препарата может быть повышена до 4 мг один раз в день при условии хорошей переносимости дозы 2 мг и удовлетворительного ответа на проводимую терапию.

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, а также у пациентов из группы высокого риска (пациенты с нарушенной функцией почек и тенденцией к нарушению водно-электролитного баланса, пациенты, одновременно получающие диуретики и/или сосудорасширяющие лекарственные препараты), лечение должно быть начато под тщательным медицинским наблюдением (см. раздел 4.4.).

У пациентов с высоким риском развития симптоматической артериальной гипотензии, например, со сниженным содержанием электролитов при наличии или без гипонатриемии, с гиповолемией или с интенсивной терапией диуретиками, перед началом приема лекарственного препарата, по возможности, перечисленные состояния должны быть скорректированы. Такие показатели как величина АД, функция почек и содержание калия в плазме крови должны контролироваться как перед началом, так и в процессе терапии.

Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом)

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, терапию лекарственным препаратом следует начинать с дозы 2 мг в течение первых двух недель, затем, повышая дозу до 4 мг в течение последующих двух недель до применения индапамида.

Терапию следует начинать в любое (от двух недель до нескольких лет) время после перенесённого инсульта.

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

У пациентов со стабильным течением ИБС терапию лекарственным препаратом следует начинать с дозы 4 мг 1 раз в сутки.

Через 2 недели, при хорошей переносимости препарата и с учётом состояния функции почек, доза может быть увеличена до 8 мг 1 раз в сутки.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью дозу препарата следует подбирать с учётом клиренса креатинина (КК).

Таблица 1. Дозировка лекарственного препарата ПЕРИНДОПРИЛ при почечной недостаточности

КК (мл/мин)	Рекомендуемая доза
Более или равен 60	4 мг/сут
Более или равен 30, но менее 60	2 мг/сут
Более или равен 15, но менее 30	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 процедуры диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется (см. разделы 5.2. и 4.4.).

Дети

Лекарственный препарат не следует назначать детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы (см. раздел 4.3.).

В настоящее время нет достаточных данных по безопасности и эффективности применения периндоприла у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Внутрь, один раз в сутки, утром, перед приемом пищи, запивая стаканом воды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к периндоприлу или к другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ (см. раздел 4.4.);
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- беременность (см. разделы 4.4. и 4.6.)

- период лактации (см. разделы 4.4. и 4.6.);
- совместное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы 4.5. и 5.1.);
- совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4.);
- совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.4. и 4.5.);
- экстракорпоральная терапия, ведущая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5.);
- выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. также раздел 4.4.).
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Двусторонний стеноз почечных артерий или наличие только одной функционирующей почки;
- реноваскулярная гипертензия;
- хроническая почечная недостаточность;
- применение у пациентов после трансплантации почек;
- аортальный или митральный стеноз;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- хроническая сердечная недостаточность (IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA));
- ишемическая болезнь сердца или цереброваскулярные заболевания;
- системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия) и терапия иммунодепрессантами угнетение костномозгового кроветворения, иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении и агранулоцитоза);
- сахарный диабет;
- гиперкалиемия;
- одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли;
- одновременное применение с препаратами лития;

- отягощенный аллергологический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе;
- одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами из яда перепончатокрылых;
- одновременное проведение процедуры гемодиализа с использованием высокопроточных полиакрилнитриловых мембран;
- одновременное проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза);
- снижение объема циркулирующей крови (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ) и гипонатриемия;
- применение во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии;
- применение у пациентов негроидной расы;
- применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет);
- врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Особые указания

Стабильная 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 периндоприлом следует оценить преимущества и риск до продолжения терапии.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии периндоприлом.

Подобный подход применяется и у пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведен в положение "лежа" на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует восполнить объем циркулирующей крови при помощи внутривенного введения 0,9% раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено.

У некоторых пациентов с ХСН и нормальным или сниженным АД периндоприл может вызывать 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/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

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

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) начальную дозу периндоприла выбирают в зависимости от значения КК и затем в зависимости от терапевтического эффекта. Для таких пациентов необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в сыворотке крови.

Артериальная гипотензия, которая иногда развивается в начале приема ингибиторов АПФ у пациентов с симптоматической ХСН, может привести к ухудшению функции почек. Возможно развитие острой почечной недостаточности, как правило, обратимой. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов.

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 плазме крови на протяжении первых нескольких недель терапии.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без указания на наличие предшествующего заболевания сосудов почек может повышаться концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном применении диуретических средств. Данные изменения обычно выражены незначительно и носят обратимый характер. Вероятность развития этих нарушений выше у пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. В таких случаях может потребоваться отмена или уменьшение дозы периндоприла и/или диуретика.

Гемодиализ

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран, были отмечены случаи развития анафилактических реакций на фоне терапии ингибиторами АПФ. В подобных ситуациях следует рассмотреть возможность назначения гипотензивного препарата другого класса или использования диализной мембраны другого типа.

Трансплантация почки

Данные о применении периндоприла у пациентов после трансплантации почки отсутствуют.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3.). Применение диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации

креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях и в любом периоде терапии может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, верхних и нижних конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов требуется неотложная терапия, в том числе, подкожное введение эпинефрина (адреналина) и/или обеспечение проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

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 нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ.

У пациентов негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдался чаще, чем у представителей других рас.

Увеличение риска развития ангионевротического отека наблюдалось у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ и такие лекарственные средства, как ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин), эстрамустин, ингибиторы нейтральной эндопептидазы (рацекадотрил, сакубитрил) и тканевые активаторы плазминогена.

Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил

Совместное применение периндоприла с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил, противопоказано, так как повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Противопоказания»).

Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3. и 4.5.).

При совместном приёме ингибиторов АПФ с другими ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отёка (см. раздел 4.5.). У пациентов, получающих периндоприл, перед началом лечения ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрилом) необходимо провести тщательную оценку соотношения риск/польза.

Совместное применение с ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом)

Совместное применение ингибитора АПФ и ингибитора mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся или не сопровождающийся нарушением дыхательной функции) (см. раздел 4.5.).

Анафилактические реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

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

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

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

Нарушение функции печени

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдался синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности "печеночных" ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата. Пациент должен находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Этнические различия

Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл 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 упорный сухой кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

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 применении препаратов для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие. Прием периндоприла нужно прекратить за сутки до хирургического вмешательства. При развитии артериальной гипотензии следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК. Необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в крови (например, гепарин). Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием периндоприла и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови.

Сахарный диабет

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Препараты лития

Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется.

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

Не рекомендуется одновременное назначение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок.

Двойная блокада РААС

Сообщалось о случаях артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) у восприимчивых пациентов, особенно при одновременном применении с лекарственными препаратами, которые влияют на эту систему. 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.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Таким образом, применение данного лекарственного препарата у таких пациентов не рекомендуется.

Дети

Лекарственный препарат ПЕРИНДОПРИЛ противопоказан детям до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.1.).

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, АРА II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, лекарственные препараты, содержащие триметоприм, в том числе фиксированную комбинацию сульфаметоксазола и триметоприма (Ко-тримоксазол).

Сочетание этих лекарственных препаратов повышает риск гиперкалиемии.

Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3.)

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

Противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек и не рекомендуется у других пациентов: возрастает риск

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

Совместная терапия ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина

Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании АРА II у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.3.).

Экстракорпоральные методы лечения

Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием некоторых высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловые мембраны) и аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3.). Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или применения другого класса антигипертензивных препаратов.

Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил

Совместное применение периндоприла с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил + валсартан, противопоказано, так как подавление неприлизина одновременно с применением ингибитора АПФ может увеличить риск развития ангионевротического отека. Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего сакубитрил + валсартан, возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинированного лекарственного препарата, содержащего сакубитрил + валсартан (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4.)

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, повышен риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Совместная терапия 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 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

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

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)

При одновременном применении с ко-тримоксазолом (сульфаметоксазол + триметоприм) может повышаться риск развития гиперкалиемии (см. раздел 4.4.).

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

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

Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4.). Если совместное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови.

Особенности применения спиронолактона при сердечной недостаточности описаны далее по тексту.

Препараты лития

При совместном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Совместное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости применения такой комбинации следует проводить регулярный контроль концентрации лития в плазме крови (см. раздел 4.4.).

Совместное применение, которое требует особой осторожности

Гипогликемические средства (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь)

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

Баклофен

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

Калийнесберегающие диуретики

У пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии ингибитором АПФ 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 назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При применении диуретиков в случае ХСН ингибитор АПФ должен быть назначен в очень 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.

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

Совместное 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. Совместное 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 до начала лечения функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, и рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

Рацекадотрил

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

Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

При совместном применении с mTOR ингибиторами повышается риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4.).

Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)

Пациенты, получавшие ингибиторы АПФ и получающие алтеплазу для тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека.

Совместное 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 снижения активности дипептидил-пептидазы-4 (DPP-IV) под действием глиптина.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотропные средства (нейролептики) и средства общей анестезии

Совместное применение с ингибиторами АПФ может приводить к усилению антигипертензивного действия (см. раздел 4.4.).

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Периндоприл противопоказан к применению при беременности (см. раздел 4.3).

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, если терапия ингибитором АПФ считается необходимой, следует перейти на применение других антигипертензивных препаратов с установленным профилем безопасности для применения в период беременности. При диагностированной беременности, следует немедленно прекратить приём препарата и, при необходимости, назначить альтернативную терапию.

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

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое обследование новорожденного для оценки состояния костей черепа и функции почек.

Новорождённые, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под наблюдением из-за риска развития артериальной гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Лактация

Вследствие отсутствия информации относительно применения периндоприла в период грудного вскармливания, его приём не рекомендуется. Предпочтительно применять другие препараты с более изученным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно при вскармливании новорождённых или недоношенных детей.

Фертильность

Не установлено влияния на репродуктивную функцию или фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Периндоприл 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности периндоприла соответствует профилю безопасности ингибиторов АПФ.

Наиболее частые нежелательные реакции при приеме периндоприла, отмеченные при проведении клинических исследований: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, дисгевзия (расстройство вкуса), диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, спазмы мышц, астения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции, отмеченные при проведении клинических исследований и/или пострегистрационном применении периндоприла, приведены в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Табличное резюме нежелательных реакций

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*
	Агранулоцитоз или панцитопения	Очень редко
	Снижение гемоглобина и гематокрита	Очень редко
	Лейкопения/нейтропения	Очень редко
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	Очень редко
	Тромбоцитопения	Очень редко
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4. и 4.5.)	Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата (см. раздел 4.4.)	Нечасто*
	Гипонатриемия	Нечасто*
Психические нарушения	Лабильность настроения	Нечасто
	Нарушение сна	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто
	Головная боль	Часто
	Парестезия	Часто
	Вертиго	Часто
	Сонливость	Нечасто*
	Обморок	Нечасто*
	Спутанность сознания	Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Часто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Звон в ушах	Часто
	Ощущение сердцебиения	Нечасто*

Нарушения со стороны сердца	Тахикардия	Нечасто*
	Стенокардия (см. раздел 4.4.)	Очень редко
	Аритмия	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	Очень редко
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия (избыточное снижение АД) и связанные с этим симптомы	Часто
	Васкулит	Нечасто*
	Инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.).	Очень редко
	Синдром Рейно	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Часто
	Одышка	Часто
	Бронхоспазм	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	Очень редко
	Ринит	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	Часто
	Запор	Часто
	Диарея	Часто
	Дисгевзия (расстройство вкуса)	Часто
	Диспепсия	Часто
	Тошнота	Часто
	Рвота	Часто
	Сухость во рту	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит (холестатический или цитолитический) (см. раздел 4.4.)	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд	Часто
	Кожная сыпь	Часто
	Крапивница (см. раздел 4.4.)	Нечасто
	Ангioneвротический отек лица, конечностей, губ,	Нечасто

	слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.4.)	
	Реакция фоточувствительности	Нечасто*
	Пемфигоид	Нечасто*
	Повышенное потоотделение	Нечасто
	Обострение псориаза	Редко*
	Многормфная эритема	Очень редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные спазмы	Часто
	Артралгия	Нечасто*
	Миалгия	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	Очень редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Часто
	Боль в грудной клетке	Нечасто*
	Недомогание	Нечасто*
	Периферические отеки	Нечасто*
	Лихорадка	Нечасто*
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в крови	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в крови	Нечасто*
	Повышение концентрации билирубина в крови	Редко
	Повышение активности «печеночных» ферментов	Редко
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падение	Нечасто*

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

Сообщалось о развитии синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) при совместном применении с другими ингибиторами АПФ. СНСАДГ по частоте возникновения относится к очень редким, но возможным осложнениям, обусловленным терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

Нежелательные явления, отмеченные в клинических исследованиях

В исследовании EUROPA проводилась регистрация только серьезных нежелательных явлений. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 16 (0,3 %) пациентов в группе периндоприла и у 12 (0,2 %) пациентов в группе плацебо. В группе периндоприла у 6

пациентов было отмечено выраженное снижение АД, у 3 пациентов – ангионевротический отек, у 1 пациента – внезапная остановка сердца. Частота отмены препарата из-за кашля, выраженного снижения АД или других случаев непереносимости была выше в группе периндоприла по сравнению с группой плацебо.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств–членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Рекомендуется сообщать о нежелательных реакциях в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1.

Телефоны: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30.

Факс: +7 (495) 698-15-73.

E-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Данные о передозировке препарата у человека ограничены.

Симптомы

Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать: выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса (гиперкалиемия, гипонатриемия), почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, ощущение сердцебиения, брадикардию, 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. Необходимо контролировать жизненно важные функции организма, и концентрации креатинина и электролитов в сыворотке крови.

При значительном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами и провести мероприятия по ОЦК. Показано внутривенное (в/в) введение 0,9% раствора натрия хлорида. При необходимости возможно в/в введение альфа-адреномиметиков.

При брадикардии рекомендуется в/в введение атропина. В случае развития устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться установка электрокардиостимулятора.

Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: C09AA04

Механизм действия

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II. АПФ, или кининаза, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. Подавление АПФ приводит к снижению содержания ангиотензина II в плазме крови, в результате чего повышается активность ренина в плазме крови (вследствие угнетения 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.

Фармакодинамические эффекты

Периндоприл уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к снижению АД. При этом периферический кровоток ускоряется, однако частота сердечных сокращений (ЧСС) не возрастает. Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту, периндоприлату. Другие метаболиты периндоприла не оказывают ингибирующего действия на АПФ *in vitro*.

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. На фоне применения препарата отмечается снижение как систолического, так и диастолического АД в положении пациента «лежа» и «стоя».

Периндоприл уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что приводит к снижению АД, при этом периферический кровоток ускоряется без изменения ЧСС.

Как правило, периндоприл приводит к увеличению почечного кровотока, скорость клубочковой фильтрации при этом не изменяется. Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Через 24 часа после приема внутрь наблюдается выраженное (порядка 87 – 100 %) остаточное ингибирование АПФ.

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.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает антигипертензивный эффект. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Сердечная недостаточность

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

У пациентов с ХСН, 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 препарата по сравнению с плацебо показало, что изменения АД после первого приема периндоприла у пациентов с ХСН (II-III функциональный класс по

классификации NYHA), статистически достоверно не отличались от изменений АД, наблюдавшихся после приема плацебо.

Цереброваскулярные заболевания

При применении периндоприла третбутиламина по 2-4 мг/сут (эквивалентно 2,5-5 мг периндоприла аргинина или периндоприла тозилата) как в монотерапии, так и в комбинации с индапамидом, одновременно со стандартной терапией инсульта и/или артериальной гипертензии или других патологических состояний, у пациентов, имеющих в анамнезе цереброваскулярные заболевания (инсульт или транзиторную ишемическую атаку) в течение последних 5 лет, значительно снижается риск возникновения повторного инсульта (как ишемической, так и геморрагической природы). Дополнительно снижается риск развития летальных или приводящих к инвалидности инсультов; основных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, в том числе с летальным исходом; деменции, связанной с инсультом; серьезных ухудшений когнитивных функций. Данные терапевтические преимущества наблюдаются как у пациентов с артериальной гипертензией, так и при нормальном АД, независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия сахарного диабета и типа инсульта.

Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС)

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

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ и антагониста рецептора ангиотензина II (АРА II). Проводилось клиническое исследование с участием пациентов, имеющих в анамнезе кардиоваскулярное или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Данные исследований не выявили значимого положительного влияния комбинированной терапии на возникновение почечных и/или кардиоваскулярных событий и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с монотерапией. Принимая во внимание схожие внутригрупповые фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ и АРА II, данные результаты можно ожидать для взаимодействия любых других препаратов, представителей классов ингибиторов АПФ и АРА II. Поэтому совместное применение ингибиторов АПФ и АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией.

Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или кардиоваскулярным заболеванием, либо имеющих сочетание этих заболеваний. Исследование было прекращено досрочно в связи с возросшим риском возникновения неблагоприятных исходов. Кардиоваскулярная смерть и инсульт отмечались чаще в группе пациентов, получающих

алискирен, по сравнению с группой плацебо; также нежелательные явления и серьезные нежелательные явления особого интереса (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения периндоприла у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Имеются данные клинических исследований с участием 62 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 2 до 15 лет со скоростью клубочковой фильтрации > 30 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела, которые получали периндоприл в дозе 0,07 мг/кг в среднем. Доза подбиралась индивидуально, в зависимости от общего состояния пациента и показателей его артериального давления в ответ на терапию, при этом максимальная доза составляла 0,135 мг/кг/сут. 59 пациентов участвовали в исследовании на протяжении 3-х месяцев и 36 пациентов завершили продленный период исследования, который составлял не менее 24 месяцев (средняя продолжительность участия в исследовании составила 44 месяца). Показатели систолического и диастолического артериального давления оставались стабильными на протяжении всего периода исследования (от момента включения в исследования до заключительной оценки) у пациентов, ранее получавших другие гипотензивные средства, и снизились у пациентов, ранее не получавших гипотензивную терапию. Более 75 % детей при последнем определении имели систолическое и диастолическое АД меньше 95-го перцентиля. Данные по безопасности, полученные в этом исследовании, согласуются с уже имеющейся информацией относительно безопасности применения периндоприла.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

Распределение

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

Биотрансформация

Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27 % от общего количества абсорбированного периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата, образуются 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.

Элиминация

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

Линейность (нелинейность)

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста, сердечная и почечная недостаточность

У пациентов пожилого возраста, у пациентов с хронической почечной и сердечной недостаточностью выведение периндоприлата замедлено.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Печеночная недостаточность

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 4.2. и 4.4.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая 101

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 30 таблеток в банку из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой полимерной с уплотняющим элементом и компенсатором полимерным.

3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок или 1 банку с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ОАО «Ирбитский химфармзавод»

623856, Россия, Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Кирова, д. 172.

Тел./факс: (34355) 3-60-90

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза
Претензии потребителей направлять по адресу:

ОАО «Ирбитский химфармзавод»

623856, Россия, Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Кирова, д. 172.

Тел./факс: (34355) 3-60-90

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ПЕРИНДОПРИЛ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.