

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

Периндоприл-Тева, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Периндоприл-Тева, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Периндоприл-Тева, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: периндоприла тозилат.

Периндоприл-Тева, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 2,50 мг периндоприла тозилата (что соответствует периндоприлу 1,6975 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 35,981 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Периндоприл-Тева, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5,00 мг периндоприла тозилата (что соответствует периндоприлу 3,395 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 71,962 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Периндоприл-Тева, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10,00 мг периндоприла тозилата (что соответствует периндоприлу 6,790 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 143,924 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Периндоприл-Тева, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На одной стороне гравировка «Т». На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Периндоприл-Тева, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Двояковыпуклые таблетки капсулообразной формы, покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого цвета, с разделительными рисками с боковых сторон. На одной стороне гравировка «Т». На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Периндоприл-Тева, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета. На одной стороне гравировка «10», на другой – «Т». На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых пациентов.

- Артериальная гипертензия;
- Хроническая сердечная недостаточность;
- Профилактика повторного инсульта (в составе комплексной терапии с индапамидом) у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе (инсульт или транзиторная церебральная ишемическая атака);
- Стабильная ишемическая болезнь сердца: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Артериальная гипертензия

Препарат Периндоприл-Тева можно применять в монотерапии и в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг один раз в сутки, утром.

У пациентов с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (например, при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или гипонатриемии, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в стадии декомпенсации или тяжелой степени артериальной гипертензии) после приема первой дозы препарата может развиваться выраженное снижение артериального давления (АД). В начале терапии такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг/сут в один прием. При необходимости в течение месяца доза может быть увеличена до 10 мг/сут в один прием и при хорошей переносимости предыдущей дозы. Максимальная суточная доза составляет 10 мг.

Добавление ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) пациентам, принимающим диуретики, может стать причиной развития у них артериальной гипотензии. В связи с этим рекомендуется проводить терапию с осторожностью, отменить прием диуретиков за 2–3 дня до начала лечения препаратом Периндоприл-Тева или начинать лечение препаратом Периндоприл-Тева с начальной дозы 2,5 мг/сут 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 2,5 мг/сут. В дальнейшем дозу можно постепенно увеличить до 5 мг/сут и при необходимости до максимальной – 10 мг/сут в один прием с учетом состояния функции почек.

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг/сут в один прием утром, под медицинским наблюдением. Через 2 недели доза может быть увеличена до 5 мг/сут в один прием, под контролем АД. Лечение ХСН с клиническими проявлениями обычно комбинируют с калийсберегающими диуретиками, бета-адреноблокаторами и/или дигоксином.

У пациентов с ХСН, с почечной недостаточностью и со склонностью к водно-электролитным нарушениям (гипонатриемия), а также у пациентов, принимающих

одновременно диуретики и/или вазодилататоры, лечение препаратом Периндоприл-Тева 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 препарата Периндоприл-Тева необходимо устранить гиповолемию и водно-электролитные нарушения. Рекомендуются перед началом терапии и во время нее тщательно контролировать АД, состояние функции почек и содержание калия в сыворотке крови.

Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом)

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе терапию препаратом Периндоприл-Тева следует начинать с дозы 2,5 мг в течение первых двух недель, затем повышая дозу до 5 мг в течение последующих двух недель до применения индапамида. Терапию следует начинать в любое (от двух недель до нескольких лет) время после перенесенного инсульта.

Стабильная ишемическая болезнь сердца: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) рекомендуемая начальная доза препарата Периндоприл-Тева составляет 5 мг/сут в один прием. Через 2 недели дозу увеличивают до 10 мг/сут в один прием, при условии хорошей переносимости дозы 5 мг/сут и контроля функции почек.

Лечение пациентов пожилого возраста должно начинаться с дозы 2,5 мг/сут в один прием, которую через неделю можно повысить до 5 мг/сут в один прием. При необходимости еще через неделю можно увеличить дозу до 10 мг/сут в один прием с обязательным предварительным контролем функции почек. У пациентов пожилого возраста дозу препарата можно увеличивать только при хорошей переносимости предыдущей, более низкой дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек: дозу препарата следует подбирать с учетом клиренса креатинина (КК).

Рекомендуемые дозы:

КК (мл/мин.)	Рекомендуемая доза
более или равен 60	5 мг/сут ежедневно
более или равен 30, но менее 60	2,5 мг/сут ежедневно
более или равен 15, но менее 30	2,5 мг/сут через день
Пациенты на гемодиализе* менее 15	2,5 мг/сут в день диализа

*- Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Препарат Периндоприл-Тева необходимо принимать после сеанса диализа.

Пациенты с нарушением функции печени: коррекции дозы не требуется.

Дети

Лекарственный препарат Периндоприл-Тева не рекомендуется детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы. В настоящее время нет достаточных данных по безопасности и эффективности применения периндоприла у детей и подростков в возрасте до 18 лет. Имеющиеся данные не позволяют делать рекомендации по способу применения и дозировкам препарата у пациентов данной возрастной группы.

Способ применения

Внутрь.

Рекомендуется принимать один раз в сутки, предпочтительно утром, перед едой, запивая стаканом воды. Таблетку 5 мг можно разделить на равные дозы.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к периндоприлу, другим ингибиторам АПФ или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Беременность;
- Период грудного вскармливания;
- Ангioneвротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или ангионевротический отек вследствие приема ингибиторов АПФ);
- Одновременное применение с алискиреном и 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);
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека;
- Экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями;
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки.

С осторожностью

Реноваскулярная гипертензия, наличие одной функционирующей почки, односторонний стеноз почечной артерии – риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности; ХСН в стадии декомпенсации, артериальная гипотензия; хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин); гиповолемия и гипонатриемия (вследствие бессолевой диеты и/или предшествующей терапии диуретиками, вследствие проведенного диализа, рвоты, диареи), цереброваскулярные заболевания (в том числе недостаточность мозгового кровообращения, ИБС, коронарная недостаточность) – риск развития чрезмерного снижения АД; стеноз аортального или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), гемодиализ с использованием высокопроточных полиакрилнитриловых мембран – риск развития анафилактикоидных реакций; состояние после трансплантации почки – отсутствует опыт клинического применения; перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых) – риск развития анафилактикоидных реакций; заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка (СКВ), склеродермия), угнетение костномозгового кроветворения на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида – риск развития агранулоцитоза и нейтропении; врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – единичные случаи развития гемолитической анемии; применение у представителей негроидной расы; хирургическое вмешательство (общая анестезия) – риск развития чрезмерного снижения АД; сахарный диабет (контроль концентрации глюкозы в крови); гиперкалиемия; пожилой возраст; одновременное применение препаратов, содержащих алискирен, у пациентов без сахарного диабета или

нарушений функции почек; одновременное применение с АРА II у пациентов без диабетической нефропатии.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Стабильная ишемическая болезнь сердца

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

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызвать резкое снижение АД. У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией симптоматическая артериальная гипотензия редко возникает после приема первой дозы. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК) на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализа, а также при диарее или рвоте, или с тяжелой ренин-зависимой артериальной 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 0,9% раствор натрия хлорида для увеличения ОЦК. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшей терапии. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено при условии тщательного подбора дозы препарата.

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

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) начальная доза препарата Периндоприл-Тева должна быть подобрана в соответствии с КК (см. раздел 4.2) и затем – в зависимости от терапевтического ответа. Для таких пациентов необходим регулярный контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови.

У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, развивающаяся в начальный период 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 препаратом Периндоприл-Тева необходимо отменить диуретические средства и регулярно контролировать функцию почек.

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

Пациенты на гемодиализе

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

Трансплантация почки

Опыт применения препарата Периндоприл-Тева у пациентов после недавно перенесенной трансплантации почки отсутствует.

Повышенная чувствительность, ангионевротический отек

Редко у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, в т.ч. периндоприл, развивались ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани. У пациентов, одновременно принимающих mTOR ингибиторы, может увеличиваться риск ангионевротического отека. 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.

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 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 полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ; при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника (см. раздел 4.8).

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

Одновременный прием периндоприла с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказан, так как при этом повышается риск развития ангионевротического отека. Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не раньше, чем через 36 часов после приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не раньше, чем через 36 часов после приема комбинации валсартан + сакубитрил.

При одновременном приеме ингибиторов АПФ с другими ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека. У пациентов, получающих периндоприл, перед началом лечения ингибиторами энкефалиназы

(например, рацекадотрилом) необходимо провести тщательную оценку соотношения риск/польза.

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

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. 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.

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.

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

У пациентов при назначении ингибиторов АПФ на фоне проведения процедуры ЛПНП-афереза с помощью декстран сульфата, в редких случаях возможно развитие анафилактической реакции. Рекомендуется временная отмена ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время курса десенсибилизации (например, ядом перепончатокрылых), в очень редких случаях возможно развитие угрожающих жизни анафилактических реакций. Рекомендуется временная отмена ингибитора АПФ до начала каждой процедуры десенсибилизации.

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» ферментов, ингибитор АПФ следует немедленно отменить, а пациент должен находиться под тщательным наблюдением. Также необходимо провести соответствующее обследование.

Нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия

У пациентов на фоне терапии ингибиторами АПФ были отмечены случаи развития нейтропении, агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. При нормальной функции почек в отсутствие других осложнений нейтропения развивается редко. Препарат Периндоприл-Тева необходимо с большой осторожностью применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (например, СКВ, склеродермия), одновременно получающих иммунодепрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, а также при комбинировании всех перечисленных факторов, особенно при существующем нарушении функции почек. У таких пациентов возможно развитие тяжелых инфекций, не поддающихся интенсивной

антибиотикотерапии. При проведении терапии препаратом Периндоприл-Тева у пациентов с вышеперечисленными факторами рекомендуется периодически контролировать число 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.

Негроидная раса

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.

Кашель

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

Хирургическое вмешательство и общая анестезия

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

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, пожилого возраста (>70 лет), декомпенсированным сахарным диабетом, при гипоальдостеронизме, метаболическом ацидозе, дегидратации и у пациентов, применяющих калийсберегающие диуретики, препараты калия или другие препараты, вызывающие гиперкалиемию (например, гепарин, ко-тримоксазол (триметоприм+сульфаметоксазол). При необходимости одновременного назначения указанных препаратов рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, так как гиперкалиемия может привести к аритмии, иногда фатальной.

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.

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. Поэтому двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется. 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.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/ гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

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

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

Вспомогательные вещества

Лактоза

Таблетки Периндоприл-Тева содержат лактозы моногидрат, поэтому пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции не следует принимать этот препарат.

Натрий

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, т. е. он фактически «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействий

Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные препараты или препараты других фармакологических групп могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен и алискиренсодержащие препараты, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ко-тримоксазол (триметоприм+сульфаметоксазол), 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 < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

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

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Экстракорпоральные методы лечения

Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием некоторых высокопрочных мембран (например, полиакрилонитриловые мембраны) и аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактикоидных реакций. Если такое лечение

необходимо, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или применения другого класса антигипертензивных препаратов.

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 ингибитором 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.

Тканевые активаторы плазминогена

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

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 по тексту.

Препараты лития

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 увеличить содержание лития в сыворотке крови и увеличивать риск развития его токсических эффектов. Одновременное применение препарата Периндоприл-Тева и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости такой комбинированной терапии она проводится под регулярным контролем содержания лития в сыворотке крови.

Ко-тримоксазол (триметоприм+сульфаметоксазол)

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

Одновременное применение с лекарственными средствами, требующее особой осторожности

Калийнесберегающие 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 ХСН 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.

НПВП, в том числе ацетилсалициловая кислота в дозах от 3 г/сут 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 антигипертензивного 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 одновременной терапии у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен

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

препаратов.

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

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус) наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Одновременное применение с лекарственными средствами, требующее определенной осторожности

Другие гипотензивные средства и вазодилататоры

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

Ацетилсалициловая кислота, тромболитические средства, бета-адреноблокаторы и нитраты

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

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

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

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

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

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ. При применении подобной комбинации следует регулярно оценивать эффективность ингибиторов АПФ.

Препараты золота

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

При одновременном применении с миелотоксическими средствами возможно усиление миелотоксического действия.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

При беременности применение препарата Периндоприл-Тева противопоказано. Не следует применять препарат в I триместре беременности, поэтому при планировании беременности

или при ее диагностировании препарат Периндоприл-Тева необходимо отменить как можно раньше и проводить другую гипотензивную терапию. Соответствующих контролируемых исследований применения ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии препарата в I триместре беременности свидетельствуют о том, что применение ингибиторов АПФ не приводит к порокам развития плода, связанным с фетотоксичностью. Препарат Периндоприл-Тева противопоказан во II-III триместрах беременности, поскольку может вызвать фетотоксические эффекты у плода (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа плода) и неонатальные токсические эффекты (почечную недостаточность, артериальную гипотензию, гиперкалиемию). Если все же применяли препарат во II-III триместрах беременности, то необходимо провести ультразвуковое исследование почек и костей черепа плода.

Период грудного вскармливания

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

Фертильность

Не установлено воздействия периндоприла на репродуктивную функцию и фертильность.

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

Необходимо учитывать возможность развития артериальной гипотензии, которая может повлиять на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, определялась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: 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: отдельные сообщения о следующих НР (поскольку информация о данных НР получена методом спонтанных сообщений, точно оценить частоту встречаемости и причинно-следственную связь с препаратом не всегда представляется возможным, для данных реакций указано «частота неизвестна»).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто* – эозинофилия;

очень редко – снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения – гемолитическая анемия (у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Эндокринные нарушения:

Редко – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (НСАДГ).

Психические нарушения:

нечасто – нарушения сна, лабильность настроения.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль, головокружение, парестезия, вертиго;

нечасто – сонливость, обморок;

очень редко – спутанность сознания.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – нарушения зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

часто – шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто* – тахикардия, ощущение сердцебиения;

очень редко – аритмии, стенокардия, инфаркт миокарда, возможно вторичный, вследствие выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – выраженное снижение АД;

нечасто* – васкулит;

редко – гиперемия;

очень редко – инсульт, возможно вторичный, вследствие выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска;

частота неизвестна – синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто – кашель, одышка;

нечасто – бронхоспазм;

очень редко – эозинофильная пневмония, ринит.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – тошнота, рвота, боль в животе, дисгевзия, диспепсия, диарея, запор;

нечасто – сухость слизистой оболочки полости рта;

редко – панкреатит;

очень редко – ангионевротический отек кишечника.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень редко – цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – кожная сыпь, кожный зуд;

нечасто – ангионевротический отек лица, верхних и нижних конечностей, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, фотосенсибилизация, пемфигоид, крапивница, повышенное потоотделение;

редко – ухудшение течения псориаза;

очень редко – мультиформная эритема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

часто – мышечные судороги;

нечасто – артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – почечная недостаточность;

редко – анурия/олигурия, острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – эректильная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – астения;

нечасто – боль в грудной клетке, периферические отеки, слабость, лихорадка, падения.

Лабораторные и инструментальные данные:

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

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

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

Сообщение 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангельды Иманова, д.13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

При выраженном снижении АД – придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами и провести мероприятия по восполнению ОЦК. При развитии выраженной брадикардии, не поддающейся лекарственной терапии (в т.ч. атропином), показана постановка электрокардиостимулятора. Необходимо контролировать жизненно важные функции и концентрации креатинина и электролитов в сыворотке крови.

Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из системного кровотока методом гемодиализа. Необходимо избегать использования высокопроточных полиакрилонитриловых мембран.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C09BA04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Периндоприл – антигипертензивный препарат из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). АПФ (называемый также кининазой II) является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что вызывает увеличение активности ренина плазмы крови (по механизму «отрицательной обратной связи») и уменьшение секреции альдостерона.

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

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

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

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

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

Как правило, периндоприл вызывает увеличение почечного кровотока, скорость клубочковой фильтрации при этом не изменяется.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов. Через 24 часа после приема внутрь наблюдается выраженное (порядка 87–100%) остаточное ингибирование АПФ.

Снижение АД достигается достаточно быстро. У пациентов с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца и сохраняется без развития тахифилаксии.

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 выраженность антигипертензивного эффекта. Кроме этого, одновременное применение ингибитора АПФ и

тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Сердечная недостаточность

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

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

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

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

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 т.ч. 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 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 РААС

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ и 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 клинических 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 гипергликемии, 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 АПФ и АРА II.

Поэтому ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния от добавления прямого ингибитора ренина – 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 (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушение функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

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 час. Период полувыведения ($T_{1/2}$) периндоприла из плазмы крови составляет 1 час.

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 часа после приема внутрь.

Одновременный прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, влияя, таким образом, на биодоступность. Было показано, что зависимость между дозой периндоприла и его концентрацией в плазме крови носит линейный характер. Поэтому препарат следует принимать внутрь 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

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.

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

У пациентов с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, и коррекции дозы препарата не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Периндоприл-Тева, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

- Лактозы моногидрат
- Крахмал кукурузный
- Натрия гидрокарбонат
- Крахмал кукурузный прежелатинизированный
- Повидон-К30
- Магния стеарат

Оболочка:

- поливиниловый спирт частично гидролизированный
- титана диоксид (E171)
- макрогол-3350 (полиэтиленгликоль-3350)
- тальк

Периндоприл-Тева, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

- Лактозы моногидрат
- Крахмал кукурузный
- Натрия гидрокарбонат
- Крахмал кукурузный прежелатинизированный
- Повидон-К30
- Магния стеарат

Оболочка:

- поливиниловый спирт частично гидролизированный
- титана диоксид (E171)
- макрогол-3350 (полиэтиленгликоль-3350)
- тальк
- алюминиевый лак индигокармина (E132)
- алюминиевый лак красителя бриллиантового голубого (E133)
- краситель оксид железа желтый (E172)
- алюминиевый лак красителя хинолинового желтого (E104)

Периндоприл-Тева, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

- Лактозы моногидрат
- Крахмал кукурузный
- Натрия гидрокарбонат
- Крахмал кукурузный прежелатинизированный
- Повидон-К30
- Магния стеарат

Оболочка:

- поливиниловый спирт частично гидролизированный
- титана диоксид (E171)
- макрогол-3350 (полиэтиленгликоль-3350)
- тальк
- алюминиевый лак индигокармина (E132)
- алюминиевый лак красителя бриллиантового голубого (E133)
- краситель оксид железа желтый (E172)
- алюминиевый лак красителя хинолинового желтого (E104)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток в белый полипропиленовый контейнер с полиэтиленовой крышкой с осушающей вставкой, снабженной полиэтиленовым ограничителем с контролем первого вскрытия.

1 контейнер вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожать в соответствии с требованиями, установленными национальным законодательством.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Израиль

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

тел.: +7 (495) 644 22 34

адрес электронной почты: info@teva.ru

Республика Казахстан

ТОО «ратиофарм Казахстан»

050059 (А15Е2Р), Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1, БЦ Нурлы-Тау, 5Б, 6 этаж

Телефон: +7 (727) 325-16-15

Адрес электронной почты: info.tevakz@tevapharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат Периндоприл-Тева относится к категории отпуска по рецепту.

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