

## **Состав**

*действующее вещество:* периндоприл;

1 таблетка содержит 4 мг периндоприла трет-бутиламина, что соответствует 3,338 мг периндоприла;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат; целлюлоза

микрористаллическая; кремния диоксид коллоидный гидрофобный; магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), монокомпонентные. Периндоприл. Код АТХ С09А А04.

## **Фармакодинамика**

Периндоприл - ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензинпревращающий фермент - АПФ).

Преобразовательный фермент, или киназа - это экзопептидаза, которая делает возможным превращение ангиотензина I в сосудосуживающий ангиотензин II, а также вызывает распад вазодилататора брадикинина до неактивного гептапептида. Ингибирование АПФ приводит к уменьшению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что повышает активность ренина в плазме крови (по механизму обратной связи) и снижает секрецию альдостерона. Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, ингибирование АПФ также приводит к повышению активности циркулирующей и местной калликреин-кининовой системы (и, таким образом, также приводит к активации системы простагландинов). Этот механизм действия приводит к снижению артериального давления ингибиторами АПФ и частично отвечает за появление некоторых побочных эффектов (например, кашля).

Периндоприла трет-бутиламин действует через свой активный метаболит - периндоприлат. Другие метаболиты не демонстрируют активности в ингибировании АПФ в экспериментальных условиях.

### *Артериальная гипертензия.*

Периндоприл эффективно снижает артериальное давление при всех степенях артериальной гипертензии: легкой, умеренной и тяжелой; снижение систолического и диастолического артериального давления наблюдается у больного как в положении лежа, так и в положении стоя.

Периндоприл уменьшает сопротивление периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления. В следствии этого увеличивается периферический кровоток без влияния на частоту сердечных сокращений.

Как правило, увеличивается и почечный кровоток, тогда как скорость клубочковой фильтрации обычно не меняется.

Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4-6 часов после однократного приема и сохраняется не менее 24 часов: соотношение Т/Р (минимальная эффективность/ максимальная эффективность в течение суток) периндоприла составляет 87-100 %.

Артериальное давление снижается быстро. У пациентов, ответивших на лечение, нормализация артериального давления происходит в течение месяца и сохраняется без тахифилаксии.

В случае прекращения применения периндоприла эффекта отмены не возникает.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Клинические исследования доказали, что периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами. Он улучшает эластичность крупных артерий и уменьшает соотношение толщины стенки к просвету сосуда для малых артерий.

Комбинированная терапия с тиазидным диуретиком проявляет аддитивный синергический эффект. Комбинация ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также уменьшает риск развития гипокалиемии, вызванной диуретиком.

### *Сердечная недостаточность.*

Периндоприла трет-бутиламин облегчает работу сердца путем уменьшения пред- и постнагрузки на сердце.

Исследование с участием пациентов с сердечной недостаточностью продемонстрировали:

- уменьшение давления наполнения правого и левого желудочков;
- снижение системного периферического сопротивления;
- увеличение сердечного индекса и улучшения сердечного выброса;

- увеличение регионального кровотока в мышцах миокарда.

В ходе сравнительных исследований первое назначение 2 мг периндоприла пациентам с сердечной недостаточностью легкой и средней степени не было связано с каким-либо достоверным снижением артериального давления по сравнению с таковым при применении плацебо.

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция.*

После перорального приема периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 часа. Период полураспада периндоприла в плазме крови составляет 1 час.

Периндоприл является пролекарством. 27 % общего количества, принятого периндоприла определяется в крови в виде активного метаболита – периндоприлата. Кроме активного метаболита – периндоприлата, лекарственное средство образует 5 метаболитов, которые являются неактивными.

Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема.

Прием пищи уменьшает преобразование периндоприла в периндоприлат, следовательно, уменьшается его биодоступность, поэтому суточную дозу периндоприла трет-бутиламина рекомендуется принимать однократно утром перед едой.

Отмечается линейная зависимость между дозой периндоприла и его концентрацией в плазме крови.

### *Распределение.*

Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет примерно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20 %, главным образом – с ангиотензинпревращающим ферментом, но этот показатель является дозозависимым.

### *Выведение.*

Периндоприлат выводится с мочой. Период окончательного полувыведения несвязанной фракции составляет примерно 17 часов. Стадия равновесной концентрации в плазме крови достигается через 4 дня от начала лечения.

### *Особые группы пациентов.*

Выведение периндоприлата замедляется у пациентов пожилого возраста, а

также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью. Рекомендуется подбирать дозу для пациентов с почечной недостаточностью, учитывая степень недостаточности (клиренса креатинина).

Диализный клиренс периндоприлата – 70 мл/мин.

Кинетика периндоприла изменяется у больных циррозом печени: печеночный клиренс периндоприла уменьшается вдвое.

Однако количество образующегося периндоприлата не уменьшается. Следовательно, таким больным не нужно корректировать дозу.

## **Показания**

- Артериальная гипертензия;
- сердечная недостаточность;
- предотвращение повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями;
- предотвращение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с документально подтвержденной стабильной ишемической болезнью сердца.

Длительное лечение уменьшает риск возникновения инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (по результатам исследования EUROPA).

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, или к любому другому ингибитору АПФ;
- ангионевротический отек в анамнезе после применения ингибитора АПФ;
- идиопатический или наследственный ангионевротический отек;
- одновременное назначение с лекарственными средствами, содержащими действующее вещество алискирен, пациентам, больным сахарным диабетом или с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- беременность или период планирования беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию.*

Некоторые лекарственные средства или терапевтические классы лекарственных средств могут вызвать гиперкалиемию, а именно: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), гепарины, иммуносупрессоры, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм. Одновременное применение указанных лекарственных средств повышает риск возникновения гиперкалиемии.

Противопоказано (см. раздел «Противопоказания») одновременное применение периндоприла с алискиреном пациентам, больным сахарным диабетом, или пациентам с нарушенной функцией почек, учитывая повышенный риск возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек, кардиоваскулярной заболеваемости и летальности, и не рекомендуется (см. раздел «Особенности применения») всем другим группам пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина. Опубликованы данные о том, что у пациентов с установленным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина сопровождалось повышением частоты возникновения артериальной гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и ухудшением функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с таковыми при монотерапии лекарственными средствами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (то есть комбинация ингибитора АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II) может быть применена в индивидуальных случаях и под тщательным контролем функции почек, уровня калия и артериального давления.

*Эстрамустин.* Повышается риск возникновения побочных реакций, таких как ангионевротический отек (ангиоEDEMA).

*Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид), соли калия.* Возможно возникновение гиперкалиемии (в т.ч. летальной), особенно у пациентов с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемический эффект).

Вышеупомянутые лекарственные средства не рекомендованы для одновременного применения с периндоприлом (см. раздел «Особенности применения»). Однако, если одновременное назначение вышеупомянутых веществ необходимо, их следует применять с осторожностью и проводить частый мониторинг калия плазмы крови.

*Литий.* При применении ингибиторов АПФ с препаратами лития возможно обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и, соответственно, повышение риска его токсического действия. Не рекомендуется применять периндоприл с препаратами лития. В случае доказанной необходимости такого назначения обязательно тщательно контролировать уровень лития в плазме крови (см. раздел «Особенности применения»).

*Одновременное применение, что требует особого внимания.*

*Противодиабетические средства (инсулин, пероральные сахароснижающие средства).* Эпидемиологические исследования предполагают, что одновременное применение ингибиторов АПФ и сахароснижающих средств (инсулин, пероральные сахароснижающие средства) может привести к усилению сахароснижающего эффекта с риском развития гипогликемии. Наиболее вероятно этот феномен может возникать в первые недели комбинированного лечения и у пациентов с почечной недостаточностью.

*Баклофен.* Усиливается антигипертензивный эффект. В случае необходимости следует контролировать артериальное давление и адаптировать дозу антигипертензивных средств.

*Диуретики.* У пациентов, принимающих диуретики, и особенно у тех, у кого нарушен водно-электролитный обмен, возможно чрезмерное снижение артериального давления после начала лечения ингибиторами АПФ. Вероятность развития гипотензивного эффекта снижается благодаря отмене диуретика, повышению объема циркулирующей крови или потреблению соли перед началом терапии периндоприла трет-бутиламином. Лечение следует начинать с низких доз и постепенно их увеличивать.

При артериальной гипертензии, когда предварительно назначенный диуретик мог вызвать недостаточность воды/электролитов, его необходимо отменить перед началом лечения ингибитором АПФ (в таких случаях прием диуретика может быть возобновлен со временем) или необходимо назначить ингибитор АПФ в низкой дозе с постепенным ее повышением.

При застойной сердечной недостаточности на фоне приема диуретика прием ингибитора АПФ следует начинать с минимальной дозы, возможно, после снижения дозы диуретика.

В любом случае необходимо контролировать функцию почек (уровень креатинина) в течение первых недель лечения ингибитором АПФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон). В случае одновременного применения эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг

до 50 мг в сутки с низкими дозами ингибитора АПФ необходимо иметь в виду, что:

- в случае несоблюдения рекомендаций по назначению данной комбинации существует риск возникновения гиперкалиемии (возможно, летальной) при лечении пациентов с сердечной недостаточностью II-IV класса по NYHA и фракцией выброса <40 %, которые предварительно лечились ингибиторами АПФ и петлевым диуретиком;
- перед назначением такой комбинации следует убедиться в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности;
- рекомендуется проводить тщательный мониторинг калиемии и креатининемии еженедельно во время первого месяца лечения и ежемесячно в дальнейшем.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая ацетилсалициловую кислоту  $\geq 3$  г/сутки. Возможно ослабление антигипертензивного эффекта при одновременном применении ингибиторов АПФ с НПВС, такими как: ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы ЦОГ-2, неселективные НПВС. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может привести к увеличению риска ухудшения функции почек, в том числе вероятности развития острой почечной недостаточности, повышения уровня калия в плазме крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек в анамнезе. Таковую комбинацию следует назначать с осторожностью, в частности пациентам пожилого возраста. Пациентам следует восстановить водный баланс, а также необходимо уделить внимание мониторинга функции почек сразу после назначения комбинированной терапии и периодически в дальнейшем.

Одновременное применение, что требует некоторого внимания.

*Антигипертензивные средства и вазодилататоры.* Одновременное применение антигипертензивных средств может повысить гипотензивный эффект периндоприла трет-бутиламина. Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами, или другими вазодилататорами может способствовать дополнительному снижению артериального давления.

*Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вильдаглиптин).* У пациентов, которым назначено комбинацию глиптина и ингибитора АПФ, возможно повышение риска возникновения ангиоэдемы вследствие того, что глиптин снижает активность дипептилпептидазы-IV (ДПП-IV).

Одновременное применение анестетиков, трициклических антидепрессантов или антипсихотропных средств с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления (см. раздел «Особенности применения»).

Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

*Золото.* Нитратоподобная реакция (симптомами являются: покраснение лица, тошнота, рвота и артериальная гипотензия) возникает редко у пациентов, которые одновременно принимают ингибиторы АПФ, включая периндоприл, и инъекционные препараты золота (натрия ауротиомалат).

## **Особенности применения**

### Стабильная ишемическая болезнь сердца.

Если в течение первого месяца лечения периндоприлом наблюдался эпизод нестабильной стенокардии (любой тяжести), необходимо тщательно взвесить соотношение польза/риск перед тем, как решать вопрос о продолжении терапии.

### Артериальная гипотензия.

Прием ингибиторов АПФ может вызвать снижение артериального давления. Симптоматическая артериальная гипотензия наблюдается реже у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией и более вероятна у пациентов с гиповолемией, у тех, кто принимает диуретики, находится на диете с ограничением количества соли, у пациентов на диализе, у пациентов с диареей или рвотой, или у пациентов с тяжелой ренинзависимой артериальной гипертензией (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»). Симптоматическая артериальная гипотензия более вероятна у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью, с сопутствующей почечной недостаточностью или без нее. Возникновение симптоматической артериальной гипотензии наиболее вероятно у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности, которые принимают большие дозы петлевых диуретиков, имеют в анамнезе гипонатриемию или почечную недостаточность функционального характера. Для снижения риска симптоматической артериальной гипотензии в начале терапии и на этапе подбора доз пациентам необходимо находиться под наблюдением врача (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»). Такие же предостережения существуют для пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение артериального давления может вызвать инфаркт миокарда или инсульт.

При возникновении артериальной гипотензии пациенту следует принять горизонтальное положение и при необходимости – ввести внутривенно 0,9 % (9 мг/мл) раствор натрия хлорида. Транзиторная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего применения лекарственного средства, который обычно можно применять без каких-либо препятствий после

восстановления объема крови и повышения артериального давления.

У некоторых пациентов с застойной сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным артериальным давлением периндоприла трет-бутиламин может вызвать дополнительное снижение системного артериального давления. Этот эффект является предсказуемым и обычно не требует отмены лекарственного средства. Если артериальная гипотензия становится симптоматической, может возникнуть необходимость снижения дозы или отмены лекарственного средства.

Стеноз аортального и митрального клапанов/гипертрофическая кардиомиопатия.

Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприла трет-бутиламин следует назначать с осторожностью пациентам со стенозом митрального клапана или обструкцией выхода из левого желудочка (аортальный стеноз или гипертрофическая кардиомиопатия).

#### Почечная недостаточность.

В случае почечной недостаточности (клиренс креатинина <60 мл/мин) начальную дозу периндоприла следует назначать в соответствии с клиренсом креатинина пациента (см. раздел «Способ применения и дозы»), а дальше – в зависимости от ответа пациента на лечение. Мониторинг калия и креатинина является обычным стандартом для таких пациентов (см. раздел «Побочные реакции»).

У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, которая возникает в начале применения ингибиторов АПФ, может привести к нарушению функции почек, в некоторых случаях – с возникновением острой почечной недостаточности, которая обычно является обратимой.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки при применении ингибиторов АПФ наблюдалось увеличение уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови, которые обычно возвращались в норму после прекращения лечения. Это особенно касается пациентов с почечной недостаточностью.

При наличии сопутствующей реноваскулярной гипертензии риск возникновения тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности повышается. Лечение таких пациентов следует начинать под тщательным наблюдением врача, с маленьких доз и с осторожной титрацией доз. Учитывая вышесказанное, лечение диуретиками может способствовать возникновению артериальной гипотензии, поэтому их нужно отменить и проводить мониторинг функции почек в первые недели лечения периндоприла трет-бутиламином.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, у которых до начала лечения не было выявлено реноваскулярных заболеваний, развивалось повышение мочевины крови и креатинина сыворотки крови, обычно незначительное и временное, особенно когда периндоприла трет-бутиламин назначать одновременно с диуретиком. Но это более характерно для пациентов с уже существующей почечной недостаточностью. Может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика, и/или периндоприла трет-бутиламина.

#### Пациенты, находящиеся на гемодиализе.

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных полиакриловых мембран и принимающих сопутствующую терапию ингибиторами АПФ, возникали реакции анафилактического типа. Поэтому для таких пациентов необходимо принять решение об использовании другого типа диализных мембран или иного класса антигипертензивных лекарственных средств.

#### Пациенты после трансплантации почки.

Опыт по назначению периндоприла трет-бутиламина пациентам после недавно перенесенной операции по трансплантации почки отсутствует.

#### Гиперчувствительность/ангионевротический отек.

Сообщалось о редких случаях возникновения ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов при применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла трет-бутиламина (см. раздел «Побочные реакции»). Это может произойти в любое время во время лечения. В таких случаях необходимо срочно отменить лекарственное средство и установить соответствующий присмотр за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов. В тех редких случаях, когда отек распространяется только в зоне лица и губ, состояние пациента, как правило, улучшается без лечения. Назначение антигистаминных лекарственных средств может быть полезным для уменьшения симптомов.

Ангионевротический отек, связанный с отеком гортани, может привести к летальному исходу. В случаях, когда отек распространяется на язык, голосовую щель или гортань, вызывает обструкцию дыхательных путей, необходимо срочное проведение неотложной терапии, которая может включать введение адреналина и/или обеспечения проходимости дыхательных путей. Пациентам следует находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного исчезновения симптомов, которые возникли, и стабилизации состояния.

Пациенты, в анамнезе имеющие ангионевротический отек, который не был связан с приемом ингибитора АПФ, находятся в группе повышенного риска возникновения ангиоэдемы во время приема ингибитора АПФ (см. раздел «Противопоказания»).

Сообщалось о редких случаях возникновения интестинального ангионевротического отека у пациентов во время лечения ингибиторами АПФ. У таких пациентов наблюдалась абдоминальная боль (с тошнотой или рвотой, или без них); в некоторых случаях не наблюдалось предыдущего ангионевротического отека лица и уровень С-1 эстеразы был в норме. Диагноз интестинального ангионевротического отека был установлен во время компьютерной томографии брюшной полости или ультразвукового исследования, или во время хирургического вмешательства. После отмены ингибитора АПФ симптомы ангионевротического отека исчезали. Интестинальный ангионевротический отек необходимо исключить при проведении дифференциального диагноза у пациентов с абдоминальной болью, принимающих ингибиторы АПФ.

Анафилактоидные реакции во время плазмафереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Редко у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время проведения плазмафереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстрансульфатом могут возникнуть опасные для жизни анафилактоидные реакции. Развития анафилактоидных реакций можно избежать, если перед проведением каждого плазмафереза временно прекращать лечение ингибиторами АПФ.

#### Анафилактоидные реакции во время десенсибилизирующей терапии.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время десенсибилизированного лечения лекарственными средствами, которые содержат пчелиный яд, могут возникать анафилактоидные реакции. Этих реакций можно избежать при временном прекращении применения ингибитора АПФ, но реакции могут возникнуть вновь при неосторожном проведении провокационных проб.

#### Печеночная недостаточность.

Случаи, когда на фоне приема ингибитора АПФ развивается синдром, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует в скоротечный некроз печени и иногда летальный исход, возникают редко. Механизм развития данного синдрома неизвестен. Пациентам, у которых развилась желтуха или значительное повышение печеночных ферментов на фоне приема ингибитора АПФ, необходимо прекратить его применение и пройти соответствующее медицинское обследование и получить лечение (см. раздел «Побочные реакции»).

#### Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия.

Среди пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, были зарегистрированы случаи нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с

нормальной функцией почек и при отсутствии других факторов риска нейтропения возникает редко. Периндоприл следует назначать очень осторожно пациентам с коллагенозами, во время терапии иммуносупрессорами, аллопуринолом или прокаинамидом или при сочетании этих отягчающих факторов, особенно на фоне существующего нарушения функции почек. Иногда в вышеупомянутых пациентов могут развиваться серьезные инфекции, которые в отдельных случаях не отвечают на интенсивную антибиотикотерапию. Если периндоприл назначать таким пациентам, рекомендовано периодически контролировать количество лейкоцитов крови и пациенты должны знать, что необходимо извещать о любом проявлении инфекционного заболевания (боль в горле, лихорадка).

#### Расовый фактор.

Ингибиторы АПФ чаще вызывают возникновение ангионевротического отека у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл менее эффективно снижает артериальное давление у пациентов негроидной расы, чем у пациентов других рас. Что, возможно, объясняется низким уровнем ренина в крови пациентов с артериальной гипертензией из популяции афроамериканцев.

#### Кашель.

Сообщалось о возникновении кашля на фоне терапии ингибиторами АПФ. По характеристикам кашель является непродуктивным, стойким и прекращается после отмены лекарственного средства. Кашель, вызванный приемом ингибиторов АПФ, нужно учитывать при проведении дифференциального диагноза кашля.

#### Хирургическое вмешательство/анестезия.

Лекарственное средство может блокировать вторичное образование ангиотензина II в ответ на компенсаторное высвобождение ренина у пациентов при хирургическом вмешательстве или во время проведения анестезии лекарственными средствами, вызывающими гипотензию. Лекарственное средство следует отменить за один день до хирургического вмешательства. В случае возникновения артериальной гипотензии, если считается, что она вызвана указанным механизмом, состояние больного можно нормализовать путем увеличения объема циркулирующей крови.

#### Гиперкалиемия.

У некоторых пациентов на фоне приема ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, отмечалось увеличение концентрации калия в сыворотке крови. К факторам риска возникновения гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, нарушение функции почек, возраст (больше 70 лет), сахарный

диабет, интеркуррентные состояния, такие как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), пищевых добавок, содержащих калий, или его соли с калием, или других лекарственных средств, которые вызывают повышение концентрации калия в сыворотке крови (например гепарина).

Применение пищевых добавок, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков или заменителей соли с калием, особенно пациентам с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови.

Гиперкалиемию может причинить серьезную, иногда летальную аритмию. Если одновременное применение периндоприла и любого из вышеупомянутых веществ считается уместным, их следует применять с осторожностью и с частым мониторингом уровня калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Пациенты с сахарным диабетом.

Пациентам с сахарным диабетом, принимающим пероральные сахароснижающие средства или получают инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень гликемии в течение первого месяца терапии ингибиторами АПФ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Литий.

Одновременное применение лития и периндоприла обычно не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Калийсберегающие лекарственные средства, пищевые добавки, содержащие калий или заменители соли с калием.

Одновременное применение периндоприла с калийсберегающими лекарственными средствами или пищевыми добавками, содержащими калий, не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Есть сведения о возникновении артериальной гипотензии, обморока, инсульта, гиперкалиемии и нарушении функции почек (в т.ч. острой почечной недостаточности), особенно при одновременном приеме лекарственных средств, влияющих на РААС. Комбинация ингибитора АПФ (иАПФ) с блокиратором

рецепторов ангиотензина II (БРА) или алискиреном, учитывая двойную блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, не рекомендуется.

Пациентам больным сахарным диабетом, или с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) одновременное применение с алискиреном противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Вспомогательные вещества.

Это лекарственное средство содержит 59,0/118,0 мг лактозы моногидрата. С осторожностью применять больным сахарным диабетом. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа не рекомендуется принимать периндоприла трет-бутиламин.

#### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Периндоприла трет-бутиламин не проявляет прямого влияния на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами. Но у некоторых пациентов могут возникать индивидуальные реакции, связанные со снижением артериального давления, особенно в начале лечения или при одновременном применении с другими антигипертензивными лекарственными средствами. Как результат, способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами может быть снижена.

#### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Применение ингибиторов АПФ противопоказано в период беременности (см. раздел «Противопоказания»). Лекарственное средство нельзя применять беременным или женщинам, которые планируют забеременеть. Если во время лечения подтверждается беременность, применение лекарственного средства необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению у беременных.

Эпидемиологические данные о риске возникновения тератогенного эффекта в результате приема ингибиторов АПФ во время I триместра беременности не окончательные, потому незначительного повышения риска нельзя исключить. Известно, что прием ингибиторов АПФ во время II и III триместров беременности приводит к фетотоксичности и неонатальной токсичности.

Если женщина принимала ингибитор АПФ во время II триместра беременности, ребенку рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и

костей черепа. Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ в период беременности, должны находиться под тщательным наблюдением из-за возможности возникновения артериальной гипотензии.

*Кормление грудью.* Не рекомендуется применение периндоприла трет-бутиламина в период кормления грудью в связи с отсутствием данных о его проникновении в грудное молоко. В период кормления грудью желателно назначать альтернативное лечение с более исследованным профилем безопасности, особенно в период кормления новорожденного или недоношенного младенца.

*Фертильность.* Влияние на репродуктивную способность или фертильность отсутствует.

### **Способ применения и дозы**

*Для перорального применения.*

Таблетки Периндопрес® по 4 мг и 8 мг можно делить пополам для достижения дозы 2 мг и 4 мг.

Таблетки рекомендуется принимать 1 раз в сутки утром перед едой.

Дозу подбирать индивидуально, в зависимости от показателей артериального давления (см. раздел «Особенности применения»).

*Артериальная гипертензия.*

Периндоприла трет-бутиламин можно назначать в качестве монотерапии или в комбинации с лекарственными средствами других классов антигипертензивных средств.

Рекомендованная начальная доза составляет 4 мг 1 раз в сутки утром.

Пациенты с высокой активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (особенно пациенты с реноваскулярной гипертензией, нарушением водно-электролитного баланса, сердечной декомпенсацией или тяжелой гипертензией) могут испытать чрезмерное снижение артериального давления после приема первой дозы. Таким пациентам рекомендуется начинать лечение с дозы 2 мг и начало терапии проводить под наблюдением врача.

Дозу можно повысить до 8 мг 1 раз в сутки через 1 месяц лечения.

В начале применения периндоприла трет-бутиламина возможно возникновение симптоматической артериальной гипотензии; это вероятно у пациентов, которые одновременно принимают диуретики. Таким пациентам начинать лечение периндоприлом следует с осторожностью, поскольку в них может быть дефицит воды и/или соли.

Если это возможно, следует прекратить прием диуретиков за 2-3 дня до начала

терапии периндоприла трет-бутиламином (см. раздел «Особенности применения»).

Пациентам с артериальной гипертензией, которым нельзя прекратить применение диуретиков, лечение следует начинать с дозы 2 мг. У таких пациентов следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. Дальнейшее повышение дозы периндоприла трет-бутиламина следует осуществлять в зависимости от показателей артериального давления. В случае необходимости терапию диуретиком можно восстановить.

Пациентам пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2 мг, которая может быть повышена до 4 мг через 1 месяц лечения, а затем, в случае необходимости, до 8 мг с учетом функции почек (см. таблицу 1).

#### Сердечная недостаточность.

Пациентам с сердечной недостаточностью, которым периндоприла трет-бутиламин обычно следует назначать одновременно с диуретиком, который выводит калий, и/или дигоксином и/илиβ-блокаторами, лечение рекомендуется начинать под тщательным контролем и с начальной дозы 2 мг, которую следует принимать утром. Через 2 недели при условии хорошей переносимости дозу повышают до 4 мг 1 раз в сутки. Дозу подбирать индивидуально, в зависимости от клинического состояния пациента.

Пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью и другим пациентам из группы высокого риска (пациенты с нарушением функции почек и тенденцией к нарушениям уровня электролитов, пациенты, которые получают одновременную терапию диуретиками и/или вазодилататорами) лечение следует начинать под тщательным контролем (см. раздел «Особенности применения»).

У пациентов с высоким риском возникновения симптоматической артериальной гипотензии, а именно – пациентов с дефицитом электролитов, с гипонатриемией или без нее, пациентов с гиповолемией или тех, кто получал интенсивную терапию диуретиками, следует провести коррекцию вышеупомянутых состояний, если возможно, до назначения лекарственного средства. Артериальное давление, функцию почек и уровень калия в сыворотке крови нужно тщательно контролировать как до, так и во время лечения (см. раздел «Особенности применения»).

#### Профилактика возникновения повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Рекомендованная начальная доза составляет 2 мг (½ таблетки лекарственного средства Периндопрес® 4 мг) 1 раз в сутки утром. После 2 недель лечения дозу увеличивать до 4 мг (1 таблетка Периндопрес® 4 мг) 1 раз в сутки утром. Если после 2 недель лечения лекарственным средством Периндопрес® 4 мг пациент нуждается в дополнительном контроле артериального давления, можно назначить индапамид в дозе 1 таблетка в сутки. Лечение можно начинать в

любое время в срок от 2 недель до нескольких лет после первичного инсульта.

Предотвращение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с документально подтвержденной стабильной ишемической болезнью сердца.

Лечение начинать с лекарственного средства Периндопрес® 4 мг (1 таблетка в сутки утром). Через 2 недели при условии хорошей переносимости и с учетом функции почек дозу следует повышать до 8 мг.

Пациентам пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2 мг (½ таблетки лекарственного средства Периндопрес® 4 мг) 1 раз в сутки утром, через неделю дозу повышать до 4 мг (1 таблетка лекарственного средства Периндопрес® 4 мг) через 2 недели с учетом функции почек дозу повышать до 8 мг (Периндопрес® 8 мг, 1 таблетка в сутки) (см. таблицу 1). Повышение дозы возможно только при условии хорошей переносимости предыдущей дозы.

Особые группы пациентов.

Дозирование для пациентов с почечной недостаточностью должна базироваться на клиренсе креатинина, как указано в таблице 1.

Таблица 1.

Подбор доз при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая дозировка
$Cl_{CR} \geq 60$	4 мг в сутки
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 мг в сутки
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 мг через сутки
Пациенты, находящиеся на гемодиализе <sup>1</sup>	
$Cl_{CR} < 15$	2 мг в день проведения диализа

<sup>1</sup>Диализный клиренс периндоприлата 70 мл/мин. Пациентам, находящимся на гемодиализе, дозу следует принимать после проведения гемодиализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью.

Пациенты с печеночной недостаточностью не нуждаются в подборе дозы лекарственного средства (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

## **Дети**

Эффективность и безопасность применения детям не изучались, поэтому периндоприла трет-бутиламин назначать детям не рекомендуется.

## **Передозировка**

Информации о передозировке периндоприла недостаточно. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут быть такими: артериальная гипотензия, циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, пальпитация, брадикардия, головокружение, тревожность, кашель и тому подобное.

При передозировке рекомендуется введение раствора натрия хлорида 0,9 % (9 мг/мл). В случае возникновения артериальной гипотензии пациенту необходимо принять горизонтальное положение с низким изголовьем. По возможности следует обеспечить пациенту инфузии ангиотензина II и/или введение катехоламинов. Периндоприл можно удалить из системного кровообращения с помощью гемодиализа (см. раздел «Особенности применения»). В случае возникновения резистентной к лечению брадикардии показано применение искусственного водителя ритма. Необходимо установить постоянный мониторинг по основным показателям жизнедеятельности, концентрацией электролитов и креатинина в сыворотке крови.

## **Побочные реакции**

Профиль безопасности периндоприла соответствует профилю безопасности ингибиторов АПФ.

Наиболее частыми побочными реакциями, которые наблюдались при применении периндоприла в ходе клинических исследований, являются: головокружение, головная боль, парестезии, вертиго, нарушение зрения, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, извращение вкуса (дисгевзия), диспепсия, тошнота, рвота, зуд, кожные высыпания, судороги мышц, астения.

При применении периндоприла при клинических исследованиях и в послерегистрационный период наблюдались побочные эффекты, указанные ниже, с такой частотой возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), частота неизвестна (нельзя определить по имеющейся информации).  
Таблица 2.

MedDRA Классы систем органов	Побочные реакции	Частота
Со стороны органов зрения	Нарушение зрения	Часто
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата	Звон в ушах	Часто
Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Часто
	Одышка	Часто
	Бронхоспазм	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	Очень редко
	Ринит	Очень редко
Со стороны желудочно- кишечного тракта	Боль в животе	Часто
	Запор	Часто
	Диарея	Часто
	Извращение вкуса (дисгевзия)	Часто
	Диспепсия	Часто
	Тошнота	Часто
	Рвота	Часто
	Сухость во рту	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел «Особенности применения»)	Очень редко
Со стороны почек и мочевыделительной системы	Почечная недостаточность	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	Очень редко

Со стороны обмена веществ, метаболизма	Гипогликемия (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)	Очень редко
	Гиперкалиемиия, которая исчезает после отмены лекарственного средства (см. раздел «Особенности применения»)	Нечасто
	Гипонатриемия	Нечасто
Со стороны нервной системы	Головокружение	Часто
	Головная боль	Часто
	Парестезия	Часто
	Вертиго	Часто
	Сонливость	Нечасто
	Потеря сознания	Нечасто
	Спутанность сознания	Очень редко
Со стороны психики	Изменения настроения	Нечасто
	Нарушение сна	Нечасто
Со стороны сердца	Пальпитация	Нечасто
	Тахикардия	Нечасто
	Стенокардия (см. раздел «Особенности применения»)	Очень редко
	Аритмия	Очень редко
	Инфаркт миокарда может возникать вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов с высоким риском (см. раздел «Особенности применения»)	Очень редко

Со стороны сосудистой системы	Гипотензия (и связанные с ней симптомы)	Часто
	Васкулит	Нечасто
	Инсульт может возникать вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов с высоким риском (см. раздел «Особенности применения»)	Очень редко
Со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто
	Агранулоцитоз или панцитопения	Очень редко
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита	Очень редко
	Лейкопения/нейтропения	Очень редко
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. раздел «Особенности применения»)	Очень редко
	Тромбоцитопения	Очень редко
Со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции (см. раздел «Особенности применения»)	Нечасто
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Зуд	Часто

Кожные высыпания	Часто	
Крапивница (см. раздел «Особенности применения»)	Нечасто	
Ангioneвротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел «Особенности применения»)	Нечасто	
Реакции фоточувствительности	Нечасто	
Пемфигоид	Нечасто	
Гипергидроз	Нечасто	
Мультиформная эритема	Очень редко	
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Судороги мышц	Часто
	Артралгия	Нечасто
	Миалгия	Нечасто
Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто
Общие нарушения	Астения	Часто
	Боль в грудной клетке	Нечасто
	Недомогание	Нечасто
	Периферические отеки	Нечасто
	Гипертермия	Нечасто
Лабораторные показатели	Повышение уровня мочевины в крови	Нечасто

Повышение креатинина в плазме крови	Нечасто	
Повышение уровня билирубина в плазме крови	Редко	
Повышение уровня печеночных ферментов	Редко	
Повреждения, отравления и осложнения приема	Падение	Нечасто

### Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщать о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства важно. Это позволит продолжать мониторинг соотношения польза/риск. Медицинским работникам было рекомендовано сообщать о подозреваемых побочных реакциях через национальные системы сообщений.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 3 контурные ячейковые упаковки в пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).