

## **Состав**

*действующее вещество:* периндоприл;

1 таблетка содержит 4 мг периндоприла в виде соли терт-бутиламину;

*вспомогательные вещества:* кальция хлорид гексагидрат, лактоза, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* от белого до почти белого цвета овальные, немного двояковыпуклые, со скошенными краями и насечкой с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Периндоприл - ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (АПФ АПФ). Преобразовательный фермент, или киназа, - это экзопептидаза, которая делает возможным превращение ангиотензина I в сосудосуживающее ангиотензин II, а также вызывает распад вазодилатора брадикинина до неактивного гептапептид. 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).

Периндоприл действует через свой активный метаболит - периндоприлата. Другие метаболиты не демонстрируют активности в подавлении АПФ в экспериментальных условиях.

## Фармакодинамический эффект

### Артериальная гипертензия.

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

Периндоприл уменьшает сопротивление периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления. В результате увеличивается периферическое кровотока без влияния на частоту сердечных сокращений.

Как правило, увеличивается и почечный кровоток, тогда как скорость клубочковой фильтрации (Шкр) 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 отмены периндоприла эффекта отмены не возникает.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

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

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

### Сердечная недостаточность.

В экспериментальных исследованиях застойная сердечная недостаточность вызвана перевязкой коронарной артерии и доказано, что периндоприл уменьшает гипертрофию миокарда и избыточное количество субэндокардиального коллагена, восстанавливает соотношение миозина к изоэнзима и снижает частоту возникновения реперфузионной аритмии.

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

Исследование при участии 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 мышечного кровотока в миокарде.

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

### Клиническая эффективность и безопасность

#### Пациенты со стабильной ИБС

EUROPA - это международное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, которое длилось 4 года. 12218 пациентов в возрасте от 18 лет были рандомизированы на группы: 6110 пациентов принимали 8 мг периндоприла и 6108 пациентов принимали плацебо. В исследовании принимали участие пациенты с подтвержденным ишемической болезнью сердца и без клинических симптомов сердечной недостаточности. В общем 90% пациентов перенесли в анамнезе инфаркт миокарда и/или операцию по реваскуляризации. Большинство пациентов в исследовании получала периндоприл в дополнение к стандартной терапии: дезагрегантов, гиполипидемических препаратов и  $\beta$ -блокаторов.

Основным критерием эффективности было установлено совокупную оценку возникновения сердечно-сосудистой летальности, нелетального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с последующим успешным запуском. Лечение периндоприлом в дозе 8 мг (что эквивалентно периндоприла аргинина 10 мг) один раз в сутки привело к достоверному абсолютного уменьшения показателя первичной конечной точки исследования на 1,9% (уменьшение относительного риска на 20%, 95% CI [9,4, 28 6] -  $p < 0,001$ ). У пациентов с инфарктом миокарда и/или реваскуляризацией в анамнезе наблюдалось абсолютное снижение на 2,2% показателя первичной конечной точки, что соответствует снижению относительного риска на 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] -  $p < 0,001$ ) по сравнению с плацебо.

#### Применение детям

Безопасность и эффективность применения периндоприла у детей и подростков до 18 лет не установлено.

В открытом клиническом исследовании без групп сравнения 62 детям в возрасте от 2 до 15 лет, у которых скорость клубочковой фильтрации составляла  $> 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, назначали периндоприл в средней дозе 0,07 мг/кг. Дозу подбирали индивидуально, с повышением до максимальной 0,135 мг/кг/сут в зависимости от профиля пациента и ответы артериального давления на лечение. 59 пациентов принимали участие в исследовании в течение 3 месяцев, 36 пациентов продолжили лечение как минимум до 24 месяцев (средняя продолжительность исследования 44 месяца). Систолическое и диастолическое артериальное давление оставалось стабильным (от момента включения пациента в исследование до последнего визита) у пациентов, которые предварительно лечились другими антигипертензивными препаратами и снижался у пациентов, предварительно не получавших лечения. Более 75% детей имели систолическое и диастолическое артериальное давление ниже 95-го перцентиля во время их последнего визита в исследовании. Профиль безопасности применения у детей отвечал известному профилю безопасности периндоприла.

Данные клинических исследований при двойной блокаде ренин-ангиотензин-(РААС)

Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II были исследованы в двух широкомасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone и Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)].

ONTARGET - исследование при участии пациентов с сердечно-сосудистым или цереброваскулярные заболевания в анамнезе или сахарным диабетом II типа, сопровождается признаками поражения органа-мишени. VA NEPHRON-D - исследование при участии пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической нефропатией.

Исследования не выявили значимого благоприятного влияния для пациентов с заболеваниями почек и/или сердечно-сосудистой системы и на летальность от них, тогда как по сравнению с монотерапией отмечался повышенный риск развития гиперкалиемии, острого поражения почек и/или гипотонии. Учитывая сходство фармакодинамических свойств, эти результаты также применимы для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II противопоказано пациентам с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (исследование алискиреном при диабете II типа с использованием конечных точек сердечно-сосудистого заболевания и заболевания почек) - исследование преимуществ лечения при добавлении алискиреном к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II пациентов с сахарным диабетом II типа и/или хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистые заболевания. Исследование было прекращено ранее в связи с повышенным риском нежелательных последствий. Летальность от сердечно-сосудистых заболеваний, случаи возникновения инсульта а также сообщения о нежелательных явлениях и серьезные осложнения (гиперкалиемиа, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) были частыми в группе, принимавшей алискирен по сравнению с группой плацебо.

## **Фармакокинетика**

### Абсорбция

После 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% от общего количества принятого периндоприла определяется в крови в виде активного метаболита - периндоприлата. Кроме активного метаболита - периндоприлата, препарат образует 5 метаболитов, которые являются неактивными. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема.

Прием пищи уменьшает преобразования периндоприла в периндоприлата, следовательно, уменьшается его биодоступность, поэтому суточную дозу периндоприла 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 крови составляет 20%, главным образом - с АПФ, но этот показатель является дозозависимым.

### Вывод

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

#### Пациенты пожилого возраста

Вывод периндоприлата замедляется у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью.

#### Нарушение функции почек

Рекомендуется подбирать дозу для пациентов с почечной недостаточностью, учитывая степень недостаточности (КК). Диализный клиренс периндоприлата - 70 мл/мин.

#### Нарушение функции печени

Кинетика периндоприла изменяется у пациентов с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уменьшается вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата, не уменьшается. Следовательно, таким пациентам не нужно корректировать дозу.

### **Показания**

- Артериальная гипертензия.
- Сердечная недостаточность.
- Профилактика повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.
- Предотвращения 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 другому ингредиенту препарата, а также к другим ингибиторам АПФ.
- Наличие ангионевротического отека в анамнезе, связанного с предыдущим лечением ингибиторами АПФ (см. Раздел «Особенности применения»).
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Одновременное назначение с препаратами, содержащими действующее вещество алискирен, пациентам с сахарным диабетом или 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 »).

- Женщинам, планирующим беременность, и беременным.
- Экстракорпоральные лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки (см. Раздел «Особенности применения»).

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

Данные клинических исследований свидетельствуют, что двойная блокада РААС путем одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном ассоциируется с более высокой частотой побочных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением одного препарата, что влияет на РААС (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### *Лекарственные средства, которые вызывают гиперкалиемию*

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

Одновременное применение противопоказано (см. «Противопоказания»)

### **Алискирен**

У пациентов с сахарным диабетом, или пациентов с нарушенной функцией почек риск возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек и сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности повышается.

*Экстракорпоральное лечение* приводит к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такими как высокопроточных мембраны для диализа или гемофильтрации (например, полиакриловые мембраны) и для афереза липопротеидов низкой плотности с декстрансульфатом, что может привести к повышению риска возникновения тяжелых анафилактических

реакций (см. Раздел «Противопоказания »). В случае необходимости такого лечения следует рассмотреть возможность использования диализных мембран различного типа или назначения различных классов антигипертензивных препаратов.

### *Сакубитрил/валсартан*

Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку одновременное ингибирование неприлизину и АПФ может привести к повышению риска развития ангионевротического отека. Начинать применение сакубитрилу/валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу/валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Одновременное применение не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения»)

Алискирен: в любых других пациентов, как и у больных сахарным диабетом или пациентов с нарушенной функцией почек, риск возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек и сердечнососудистой заболеваемости и летальности повышается.

*Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина:* по данным литературы известно, 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, обмороки, гиперкалиемии и ухудшением функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией препаратами, влияющими на РААС. Двойная блокада (то есть комбинация ингибитора АПФ с блокаторами рецепторов ангиотензина II) может быть применена в индивидуальных случаях и под тщательным контролем функции почек, уровня калия и артериального давления.

*Эстрамустин:* повышение риска возникновения побочных реакции, таких как ангионевротический отек (ангионевротический отек).

### *Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)*

У пациентов, которые одновременно применяют ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), возможно повышение риска развития

гиперкалиемии (см. Раздел «Особенности применения»).

*Калийсберегающие диуретики (например триамтерен, амилорид), добавки калия или заменители солей, содержащих калий*

Хотя калий обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих периндоприл, может возникнуть гиперкалиемия.

Калийсберегающие диуретики (например спиронолактон, триамтерен или амилорид), добавки калия или заменители соли, содержащие калий, могут привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке крови. Следует также соблюдать осторожность при одновременном применении периндоприла с другими агентами, повышающие содержание калия в сыворотке крови, например с триметопримом и котримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающих диуретиков амилорид. Поэтому одновременное применение периндоприла с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Но если одновременное назначение вышеупомянутых веществ необходимо, их следует применять с осторожностью и тщательно контролировать уровень калия в плазме 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:* усиление антигипертензивного эффекта. В случае необходимости следует контролировать артериальное давление и адаптировать дозу антигипертензивных средств.

*Диуретики, которые не содержат калий*

У пациентов, принимающих диуретики, и особенно 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 периндоприлом. Лечение следует начинать с низких доз и постепенно их увеличивать.

*При артериальной гипертензии*, когда предварительно назначен 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:

- 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 удостовериться 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/сут.* 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, повышение уровня калия в плазме крови, особенно у

пациентов с нарушением функции почек в анамнезе. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, в частности у пациентов пожилого возраста. Пациентам следует восстановить водный баланс, а также необходимо уделить внимание мониторинга функции почек сразу после назначения комбинированной терапии и периодически в дальнейшем.

### *Рацекадотрил*

Известно, что лечение ингибиторами АПФ (например, периндоприлом) может вызвать развитие ангионевротического отека. Этот риск может увеличиваться при одновременном применении с рацекадотрилом (лекарственным средством, которое используют для лечения острой диареи).

### *Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)*

Пациенты, одновременно принимающих ингибиторы mTOR, могут принадлежать к группе повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Особенности применения»).

### Одновременное применение, что требует некоторого внимания

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

*Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вильдаглиптин):* у пациентов, которым назначена комбинацию глиптину 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.

*Препараты золота:* 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**

Перед началом и во время применения препарата необходимо проводить мониторинг артериального давления, функции почек и уровня калия в плазме крови.

### *Стабильная ишемическая болезнь сердца*

В случае, если в течение первого месяца лечения периндоприлом произошел 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 ренин-зависимой 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 гипонатриемию или почечную недостаточность функционального характера. Для снижения риска симптоматической артериальной гипотензии во время начала 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 инфаркта миокарда или инсульта.

При возникновении артериальной гипотензии пациенту следует придать горизонтальное положение с низким изголовьем и при необходимости ввести внутривенно 0,9% (9 мг/мл) раствор натрия хлорида. Транзиторная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего применения препарата, который обычно можно применять без каких-либо препятствий после восстановления объема крови и повышение артериального давления.

У некоторых пациентов с застойной сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным артериальным давлением периндоприл может вызвать дополнительное снижение системного артериального давления. Этот эффект является предсказуемым и обычно не требует отмены препарата. Если артериальная гипотензия симптоматической может возникнуть необходимость снижения дозы или отмены препарата.

### *Стеноз аортального и митрального клапанов/гипертрофическая кардиомиопатия*

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

### *Нарушение функции почек*

В случае почечной недостаточности (клиренс креатинина  $<60$  мл/мин) начальную дозу периндоприла следует назначать в соответствии с КК 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, 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 уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно возвращались к норме после прекращения лечения. Это особенно касается пациентов с почечной недостаточностью. При наличии сопутствующей реноваскулярной гипертензии риск возникновения тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности повышается. У таких пациентов лечение 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 периндоприлом.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, у которых до начала лечения не было выявлено реноваскулярная заболеваний, развивалось повышение мочевины и креатинина сыворотки крови, обычно незначительное и

временное, особенно когда периндоприл назначали 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.

#### *Пациенты, находящиеся на гемодиализе*

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных полиакриловых мембран и применяют 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 препаратов.

#### *Пациенты после трансплантации почки*

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

#### *Реноваскулярная гипертензия*

При назначении ингибиторов АПФ пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки повышается риск возникновения гипотензии и почечной недостаточности (см. Раздел «Противопоказания»). Благоприятным фактором может быть лечение диуретиками. Потеря функции почек может проявляться минимальными изменениями в уровне креатинина сыворотки крови даже у пациентов со стенозом артерии одной из почек.

#### *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 (см. Раздел «Побочные реакции»). Это может произойти в любое время во время лечения. В таких случаях необходимо срочно отменить препарат и установить соответствующий надзор 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 препаратов 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, возникших и стабилизации состояния.

Пациенты, в анамнезе имели 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 интестинальная ангионевротического отека у пациентов во время лечения ингибиторами АПФ. У таких пациентов наблюдался боль в животе (с тошнотой или рвотой или без них); в некоторых случаях не наблюдалось предыдущего ангионевротического отека лица и уровень C-1 эстеразы был в норме. Диагноз интестинальная 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.

Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Противопоказания»). Начинать применение сакубитрилу/валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. В случае прекращения лечения сакубитрилом/вальсартаном терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу/валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Одновременное применение других ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП) (например рацекадотрилу) и ингибиторов АПФ может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Поэтому перед началом лечения ингибиторами НЭП (например рацекадотрилом) у пациентов, которые применяют периндоприл, следует провести тщательную оценку соотношения польза/риск.

Пациенты, одновременно лечатся ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимусом, темсиролимусом), могут принадлежать к группе повышенного риска развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей

или языка, с нарушением функции дыхания или без) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

#### *Анафилактоидные реакции во время плазмафереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)*

Редко у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время проведения плазмафереза 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 десенсибилизации содержащих 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 прием и получить соответствующее медицинское обследование и 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 иммуносупрессоров, 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 редко не отвечают на интенсивную антибиотикотерапию. Если периндоприл назначать таким пациентам рекомендовано периодически контролировать количество лейкоцитов крови и пациенты должны знать, что необходимо

извещать о любое проявление инфекционного заболевания (боль в горле, лихорадка).

### *Расовые особенности*

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 этой расы.

### *Кашель*

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

### *Хирургическое вмешательство/анестезия*

Периндоприл может блокировать вторичное образование ангиотензина II в ответ на компенсаторное высвобождение ренина у пациентов при хирургическом вмешательстве или во время проведения анестезии препаратами, вызывающими гипотензию. Препарат следует отменить за один день до хирургического вмешательства. В случае возникновения артериальной гипотензии, если считается, что она вызвана указанным механизмом, состояние пациента можно нормализовать увеличением 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 (70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные состояния, такие как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерен или амилорид), пищевых добавок, содержащих калий, или его соли с калием; или те пациенты, которые принимают другие препараты, вызывающие повышение концентрации калия в сыворотке крови (например гепарин, котримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол).

Применение пищевых добавок, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков или заменителей соли с калием, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезный, иногда летальной аритмии. Если одновременное применение периндоприла и любой 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, принимающих 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*

Одновременный прием лития и периндоприла обычно не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Калийсберегающие препараты, пищевые добавки, содержащие калий или заменители соли с калием*

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

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС)*

Существуют данные, что одновременный прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск возникновения гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если лечение с одновременным применением двух блокаторов РААС считается абсолютно необходимым, оно может происходить только под наблюдением специалиста и при частом тщательном мониторинге функции почек, уровня электролитов и

артериального давления. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

### *Первичный альдостеронизм*

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не отвечают на лечение антигипертензивными препаратами, которые действуют путем ингибирования РААС. Поэтому назначение данного лекарственного средства не рекомендуется.

### *Вспомогательные вещества*

В состав препарата входит лактоза, поэтому пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа не рекомендуется принимать периндоприл.

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

Периндоприл не оказывает прямого влияния на способность управлять транспортными средствами или работать с автоматизированными системами. Но у некоторых пациентов могут возникать индивидуальные реакции, связанные со снижением артериального давления, особенно в начале лечения или при одновременном применении с другими антигипертензивными препаратами. Как результат, скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами может быть снижена.

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

Беременность: применение ингибиторов АПФ противопоказано в период беременности.

Пациенток при планировании беременности следует перевести на альтернативную антигипертензивную терапию, имеет доказанный профиль безопасности для беременных. После установления беременности лечение ингибиторами АПФ необходимо немедленно прекратить и, в случае необходимости, назначить альтернативную терапию.

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенного воздействия при применении ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности не убедительны, однако некоторый рост риска не исключено. За исключением случаев, когда продолжение терапии ингибиторами АПФ считается необходимым, пациенткам, планирующим беременность, следует назначить

альтернативную антигипертензивную терапию с установленным профилем безопасности по применению в период беременности.

Если диагностирована беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативное лечение.

Влияние терапии ингибиторами АПФ во время II и III триместра вызывается фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). Если ингибиторы АПФ применяли с III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование для проверки функции почек и состояния костей черепа. Новорожденных, чьи матери применяли ингибиторы АПФ, следует тщательно проверять на наличие гипотензии (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Кормление грудью: не рекомендуется применение периндоприла в период кормления грудью в связи с отсутствием данных о его проникновении в грудное молоко. Во время кормления грудью желательно назначить альтернативное лечение с более исследованным профилем безопасности, особенно во время кормления новорожденного или недоношенного младенца.

Фертильность: влияние на репродуктивную способность или фертильность отсутствует.

## **Способ применения и дозы**

Препарат предназначен взрослым для перорального применения.

Рекомендуется применять периндоприл 1 раз в сутки утром перед едой.

Дозу подбирать индивидуально для каждого пациента с учетом показаний для применения, профиля пациента и показателей артериального давления (см. Раздел «Особенности применения»).

### Артериальная гипертензия.

Периндоприл можно назначать в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами других классов антигипертензивных средств.

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

Пациентам с высокой активностью РААС (особенно пациентам с реноваскулярной артериальной гипертензией, нарушением водно-электролитного баланса, сердечной недостаточностью или тяжелой артериальной гипертензией, а также пациентам пожилого возраста) из-за

возможности возникновения внезапного снижения артериального давления (гипотензия первой дозы) рекомендуется начальная доза 2 мг под наблюдением врача, если нужно - в условиях стационара.

Через 1 месяц лечения дозу можно повысить до максимальной - 8 мг 1 раз в сутки.

В начале терапии периндоприлом возможно возникновение симптоматической гипотензии, особенно у пациентов, диуретики. Таким пациентам начинать лечение периндоприлом следует с осторожностью, поскольку в них может быть дефицит воды и/или соли. Если это возможно, следует прекратить применение диуретика за 2-3 дня до начала лечения периндоприлом (см. Раздел «Особенности применения»).

Для пациентов с артериальной гипертензией, если нельзя прекращать применение диуретиков, лечение периндоприлом следует начинать с суточной дозы 2 мг. У таких пациентов следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. Дальнейшее повышение дозы периндоприла должно осуществляться в зависимости от показателей артериального давления, а при необходимости лечение диуретиками может быть восстановлено.

*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, в зависимости от функции почек - до 8 мг с учетом функции почек (см. Таблицу ниже).

#### Сердечная недостаточность.

Пациентам с сердечной недостаточностью, которым периндоприл обычно назначают одновременно с диуретиком, что выводит калий, и/или дигоксином и/или  $\beta$ -блокатором лечения рекомендуется начинать под тщательным контролем и с начальной дозы 2 мг, принимать утром. Через 2 недели, при условии хорошей переносимости, дозу можно повысить до 4 мг 1 раз в сутки. Дозу подбирать индивидуально, в зависимости от клинического состояния пациента.

Лечение пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и других пациентов из группы высокого риска (с нарушением функции почек и склонностью к нарушениям уровня электролитов, пациентов, получающих одновременное лечение диуретиками и/или вазодилататорами) следует начинать под тщательным контролем (см. Раздел «Особенности применения »).

У пациентов с высоким риском возникновения симптоматической гипотензии, в частности у пациентов с дефицитом электролитов с гипонатриемией или без нее,

у пациентов с гиповолемией или у тех, кто получал интенсивную терапию диуретиками, следует провести коррекцию вышеупомянутых состояний, если можно, до начала терапии периндоприлом. Артериальное давление, функцию почек и уровень калия в сыворотке крови следует тщательно контролировать до начала и в ходе лечения периндоприлом (см. Раздел «Особенности применения»).

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

Начальная доза периндоприла составляет 4 мг 1 раз в сутки утром. Через 2 недели, при условии хорошей переносимости и с учетом функции почек, дозу повысить до 8 мг 1 раз в сутки.

Пациентам пожилого возраста сначала назначать препарат в дозе 2 мг 1 раз в сутки в течение 1-й недели, в течение следующей недели - 4 мг 1 раз в сутки. Через 2 недели при условии хорошей переносимости и с учетом функции почек дозу повысить до 8 мг. Повышение дозы возможно только при условии хорошей переносимости предыдущей дозы.

Профилактика повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Начальная доза периндоприла у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе составляет 2 мг в сутки в виде однократной утренней дозы. После 2 недель лечения дозу увеличить до 4 мг в сутки и применять в течение еще 2 недель перед началом введения индапамида.

Необходим тщательный контроль артериального давления.

Периндоприл можно назначить в комбинации с индапамидом или перейти на применение фиксированной комбинации периндоприла и индапамида как перед, так и в ходе лечения периндоприлом.

Лечение начать в сроки от 2 недель до нескольких лет после первичного инсульта.

Пациенты с нарушением функции почек.

Дозирование для пациентов с почечной недостаточностью зависит от клиренса креатинина.

<b>Клиренс креатинина (мл/мин)</b>	<b>Рекомендованная доза</b>
ClCr $\geq$ 60	4 мг/сутки

30 < ClCr < 60	2 мг/сутки
15 < ClCr < 30	2 мг через сутки
Пациенты, находящиеся на гемодиализе *, ClCr < 15	2 мг в день проведения диализа

\* Диализный клиренс периндоприлата - 70 мл/мин. Пациентам, находящимся на гемодиализе, следует применять периндоприл после проведения гемодиализа.

### Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациенты с печеночной недостаточностью не нуждаются подбора дозы препарата (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

### **Дети**

Эффективность и безопасность применения у детей (до 18 лет) не изучали, поэтому периндоприл назначать детям не рекомендуется.

### **Передозировка**

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

При передозировке рекомендуется введение раствора натрия хлорида 0,9% (9 мг/мл). В случае возникновения артериальной гипотензии пациенту необходимо придать 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.

Во время клинических исследований и послерегистрационного применения периндоприла наблюдались нижеприведенные побочные реакции 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 (не может быть определена согласно имеющейся информации).

<b>Системы органов</b>	<b>Побочные реакции</b>	<b>Частота</b>
Со стороны системы крови и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто
	Лейкопения/нейтропения	Очень редко
	Агранулоцитоз или панцитопения	Очень редко
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита	Очень редко
	Тромбоцитопения	Очень редко
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	Очень редко
Со стороны метаболизма и обмена веществ	Гиперкалиемия, которая является обратимой после отмены препарата	Нечасто
	Гипонатриемия	Нечасто
	Гипогликемия	Нечасто
Со стороны психики	Нарушения настроения	Нечасто
	Нарушение сна	Нечасто
Со стороны нервной системы	Головокружение	Часто
	Головная боль	Часто
	Сонливость	Нечасто
	Парестезия	Часто
	Обморок	Нечасто
	Спутанность сознания	Очень редко
Со стороны органов зрения	Вертиго	Часто
	Нарушение зрения	Часто

Со стороны органов слуха и лабиринта	Звон в ушах	Часто
Со стороны сердца	Пальпитация	Нечасто
	Тахикардия	Нечасто
	Стенокардия	Очень редко
	Инфаркт миокарда может возникать вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов высокого риска	Очень редко
	Аритмия	Очень редко
Со стороны сосудистой системы	Инсульт может возникать вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов высокого риска	Очень редко
	Феномен Рейно	Частота неизвестна
	Гипотензия (и связанные с ней симптомы)	Часто
	Васкулит	Нечасто
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Часто
	Одышка	Часто
	Бронхоспазм	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	Очень редко
	Ринит	Очень редко
Со стороны пищеварительной системы	Цитолитический или холестатический гепатит	Очень редко
Со стороны пищеварительной системы	Боль в животе	Часто
	Тошнота	Часто
	Рвота	Часто
	Диспепсия	Часто
	Диарея	Часто
	Запор	Часто
	Нарушение вкуса (дисгевзия)	Часто
	Сухость во рту	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко
Со стороны кожи и ее производных	Высыпания	Часто
	Зуд	Часто

Гипергидроз	Нечасто	
Усиление симптомов псориаза	Редко	
Пемфигоид	Нечасто	
Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани, крапивница	Нечасто	
Фотосенсибилизация	Нечасто	
Мультиформная эритема	Очень редко	
Со стороны костно-мышечной	Судороги мышц	Часто
	Артралгия	Нечасто
	Миалгия	Нечасто
Со стороны почек и мочевыделительной системы	Почечная недостаточность	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	Очень редко
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто
Общие расстройства	Периферические отеки	Нечасто
	Боль в грудной клетке	Нечасто
	Астения	Часто
	Недомогание	Нечасто
	Гипертермия	Нечасто
Исследования	Повышение уровня мочевины в крови	Нечасто
	Повышение уровня креатинина в крови	Нечасто
	Повышение уровня билирубина в крови	Редко
	Повышение уровня печеночных ферментов	Редко
Повреждения, отравления и осложнения приема	Падения	Нечасто

*Клинические исследования*

Во время периода рандомизации в исследовании EUROPA была собрана информация только о серьезных случаях побочных реакций. У небольшого числа пациентов были выявлены серьезные побочные реакции: 16 (0,3%) с 6122 пациентов в группе периндоприла и 12 (0,2%) с 6107 пациентов в группе пациентов, получавших плацебо. Среди пациентов, получавших периндоприл, гипотензия наблюдалась у 6 пациентов, ангионевротический отек - у 3 пациентов и внезапная остановка сердца - у 1 пациента. Пациенты, прекратившие участие в исследовании, 6,0% (n = 366) жаловались на кашель, артериальная гипотензия или любую другую непереносимость периндоприла по сравнению с 2,1% (n = 129) пациентов, принимавших плацебо.

#### Отчет о подозреваемых побочных реакции.

Отчет о предполагаемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет вести непрерывное наблюдение баланса «польза/риск» лекарственного средства. Специалисты в области здравоохранения обязаны подавать информацию о любых предполагаемых побочных реакциях с помощью национальной системы отчетности.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °C в оригинальной упаковке для защиты от воздействия влаги. Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

КРКА, д.д., Ново место, Словения/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

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

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

### **Источник инструкции**

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