

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### ПЕРИНДОПРИЛ АВЕКСИМА

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** ПЕРИНДОПРИЛ АВЕКСИМА

**Международное непатентованное наименование:** периндоприл

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав на одну таблетку:**

*Действующее вещество:* периндоприла эрбумин – 4,0 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 62,78 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 22,5 мг; кремния диоксид коллоидный безводный – 0,27 мг; магния стеарат – 0,45 мг.

**Описание:**

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

**Фармакотерапевтическая группа:** ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ингибитор.

**Код АТХ:** C09AA04

**Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика*

Периндоприл представляет собой ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II - ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). АПФ, или кининаза, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

Подавление АПФ приводит к снижению содержания ангиотензина II в плазме крови, в результате чего повышается активность ренина в плазме крови (вследствие угнетения отрицательной обратной связи, которая препятствует высвобождению ренина) и снижается секреция альдостерона. Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом активируется система простагландинов. Периндоприл

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

### ***Клиническая эффективность и безопасность***

#### ***Артериальная гипертензия***

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

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

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

Прекращение лечения не сопровождается развитием «синдрома отмены». Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

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

#### ***Сердечная недостаточность***

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

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

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

Исследование периндоприла по сравнению с плацебо показало, что изменения АД после первого приема периндоприла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (П-

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

#### *Цереброваскулярные заболевания*

При применении периндоприла третбутиламина по 2-4 мг/сут (эквивалентно 2,5-5 мг периндоприла аргинина или периндоприла тозилата) как в монотерапии, так и в комбинации с индапамидом, одновременно со стандартной терапией инсульта и/или артериальной гипертензии или других патологических состояний, у пациентов, имеющих в анамнезе цереброваскулярные заболевания (инсульт или транзиторную ишемическую атаку) в течение последних 5 лет, значительно снижается риск возникновения повторного инсульта (как ишемической, так и геморрагической природы). Дополнительно снижается риск развития летальных или приводящих к инвалидности инсультов; основных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, в т.ч. с летальным исходом; деменции, связанной с инсультом; серьезных ухудшений когнитивных функций.

Данные терапевтические преимущества наблюдаются как у пациентов с артериальной гипертензией, так и при нормальном АД, независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия сахарного диабета и типа инсульта.

#### *Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС)*

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

#### *Фармакокинетика*

##### *Всасывание*

После перорального приема периндоприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови достигается через 1 час. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч.

Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27% от общего количества абсорбированного периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата, образуются еще 5 метаболитов, не обладающих

фармакологической активностью.  $C_{\max}$  периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 ч после приема внутрь.

Одновременный прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать внутрь 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

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

#### *Распределение*

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

#### *Выведение*

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

#### **Фармакокинетика в особых группах пациентов**

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

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

У пациентов с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза.

#### **Показания к применению**

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

#### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к периндоприлу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, а также к другим ингибиторам АПФ;
- Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ, а также наследственный или идиопатический ангионевротический отек;

- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела);
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;
- Беременность;
- Период грудного вскармливания;
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены);
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

### **С осторожностью**

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

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

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### *Беременность*

Периндоприл противопоказан к применению при беременности. Периндоприл не следует применять в I триместре беременности. При планировании беременности или при ее наступлении во время применения периндоприла следует немедленно прекратить прием препарата и, при необходимости, назначить другую гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности применения при беременности.

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

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

### *Период грудного вскармливания*

Неизвестно, проникает ли периндоприл в грудное молоко. В связи с этим применение периндоприла в период кормления грудью не рекомендуется. Если применение препарата в период лактации необходимо, то необходимо прекратить грудное вскармливание.

### *Фертильность*

В доклинических исследованиях было показано отсутствие воздействия периндоприла на репродуктивную функцию у крыс обоего пола.

## **Способ применения и дозы**

*Внутрь.*

Рекомендуется принимать один раз в день, предпочтительно утром, перед приемом пищи.

### ***Артериальная гипертензия***

Периндоприл можно применять в монотерапии и в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг 1 раз в сутки, утром.

*Для пациентов с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы* (например, при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или гипонатриемии, ХСН в стадии декомпенсации или тяжелой степени артериальной гипертензии) после приема первой дозы препарата может развиваться выраженное снижение АД. В начале терапии такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг 1 раз в сутки.

При необходимости через месяц после начала терапии доза периндоприла может быть увеличена до 8 мг в сутки в один прием.

В начале терапии периндоприлом может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. У пациентов, одновременно получающих диуретики, риск развития артериальной гипотензии выше в связи с возможной гиповолемией и снижением содержания электролитов плазмы крови. Следует соблюдать осторожность при применении периндоприла у данной категории пациентов.

Рекомендуется по возможности прекратить прием диуретиков за 2-3 дня до предполагаемого начала терапии периндоприлом. При невозможности отменить диуретики, начальная доза периндоприла должна составлять 2 мг 1 раз в сутки.

При этом необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. В дальнейшем, в случае необходимости, доза периндоприла может быть увеличена. При необходимости может быть возобновлена терапия диуретиками.

У пациентов пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2 мг 1 раз в сутки. При необходимости через месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 4 мг 1 раз в сутки и затем - до максимальной дозы 8 мг 1 раз в сутки с учетом состояния функции почек.

### ***Хроническая сердечная недостаточность***

Лечение пациентов с ХСН периндоприлом в комбинации с калийнесберегающими диуретиками и/или дигоксином и/или бета-адреноблокаторами, рекомендуется начинать под тщательным медицинским наблюдением, в начальной дозе 2 мг 1 раз в сутки утром. Через 2 недели доза может быть увеличена до 4 мг 1 раз в сутки утром, при условии хорошей переносимости дозы 2 мг и удовлетворительного ответа на проводимую терапию.

У пациентов с тяжелой ХСН (IV функционального класса по классификации NYHA), с почечной недостаточностью и со склонностью к водно-электролитным нарушениям (гипонатриемия), а также у пациентов, принимающих одновременно диуретики и/или вазодилататоры, лечение периндоприлом начинают под тщательным медицинским наблюдением.

У пациентов с высоким риском развития клинически выраженной артериальной гипотензии (например, при приеме высоких доз диуретиков) по возможности до начала приема периндоприла необходимо устранить гиповолемию и водно-электролитные нарушения. Рекомендуется перед началом терапии и во время нее тщательно контролировать АД, состояние функции почек и содержание калия в сыворотке крови.

***Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу***

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

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

***Стабильная ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС***

У пациентов со стабильным течением ИБС рекомендуемая начальная доза периндоприла составляет 4 мг 1 раз в сутки. Через 2 недели при хорошей переносимости и с учетом состояния функции почек доза может быть увеличена до 8 мг 1 раз в сутки.

Лечение *пациентов пожилого возраста* должно начинаться с дозы 2 мг 1 раз в сутки в течение одной недели. Затем дозу периндоприла следует увеличить до 4 мг 1 раз в сутки в течение одной недели. Затем, с учетом состояния функции почек, дозу можно увеличить до 8 мг 1 раз в сутки. У пациентов пожилого возраста увеличивать дозу периндоприла можно только при его хорошей переносимости в ранее назначенной дозе.

***Применение в особых группах пациентов***

***Почечная недостаточность***

У пациентов с почечной недостаточностью дозу препарата следует подбирать с учетом клиренса креатинина.



Рекомендуется следующий режим дозирования:

Клиренс креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза
$\geq 60$	4 мг в сутки
$> 30$ и $< 60$	2 мг в сутки
$> 15$ и $< 30$	2 мг через день
Пациенты на гемодиализе*	
$< 15$	2 мг в день диализа

\* Диализный клиренс периндоприлата – 70 мл/мин. Препарат следует принимать после проведения процедуры диализа.

#### *Печеночная недостаточность*

При применении периндоприла у пациентов с нарушением функции печени, коррекции дозы не требуется.

#### **Побочное действие**

Частота развития нежелательных реакций, которые могут возникать во время приема терапии препаратом периндоприл, приведены в следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ , включая отдельные сообщения), частота неизвестна (частота не может быть подсчитана на основании имеющихся данных). Частота развития нежелательных реакций приведена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения.

Профиль безопасности периндоприла согласуется с профилем безопасности ингибиторов АПФ. Наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось в клинических исследованиях и которые наблюдались при применении периндоприла, являются: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, чрезмерное снижение АД, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, нарушение вкуса, диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, спазмы мышц и астения.

#### ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***

*Нечасто\**: эозинофилия.

*Очень редко*: снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

#### ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания***

*Нечасто\**: гипогликемия, гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата, гипонатриемия.

#### ***Нарушения психики***

*Нечасто*: нарушения сна, лабильность настроения.

### ***Нарушения со стороны нервной системы***

*Часто:* парестезия, головная боль, головокружение, вертиго.

*Нечасто:* сонливость\*, обморок\*.

*Очень редко:* спутанность сознания.

### ***Нарушения со стороны органа зрения***

*Часто:* нарушения зрения.

### ***Нарушения со стороны органа слуха***

*Часто:* шум в ушах.

### ***Нарушения со стороны сердца***

*Нечасто:* ощущение сердцебиения, тахикардия.

*Очень редко:* стенокардия, нарушения сердечного ритма, инфаркт миокарда и инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска.

### ***Нарушения со стороны сосудов***

*Часто:* чрезмерное снижение АД и связанные с этим симптомы.

*Нечасто\*:* васкулит.

*Очень редко:* инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска.

### ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения***

*Часто:* кашель, одышка.

*Нечасто:* бронхоспазм.

*Очень редко:* эозинофильная пневмония, ринит.

### ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***

*Часто:* запор, тошнота, рвота, боль в животе, нарушение вкуса, диспепсия, диарея.

*Нечасто:* сухость слизистой оболочки полости рта.

*Очень редко:* панкреатит.

### ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***

*Очень редко:* гепатит (холестатический или цитолитический).

### ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

*Часто:* кожный зуд, кожная сыпь.

*Нечасто:* ангионевротический отек лица, губ, верхних и нижних конечностей, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани; крапивница, фотосенсибилизация\*, пузырчатка\*, повышенное потоотделение.

*Редко:* обострение псориаза\*.

*Очень редко:* мультиформная эритема.

### ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани***

*Часто*: спазмы мышц.

*Нечасто*\*: артралгия, миалгия.

### ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей***

*Нечасто*: почечная недостаточность.

*Очень редко*: острая почечная недостаточность.

### ***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы***

*Нечасто*: эректильная дисфункция.

### ***Общие расстройства и нарушения в месте введения***

*Часто*: астения.

*Нечасто*: боль в грудной клетке\*, периферические отеки\*, слабость\*, лихорадка\*, падения\*.

### ***Лабораторные и инструментальные данные***

*Нечасто*\*: повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови.

*Редко*: повышение активности "печеночных" трансаминаз и билирубина в сыворотке крови.

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

### ***Нежелательные явления, отмеченные в клинических исследованиях***

В исследовании EUROPA проводилась регистрация только серьезных нежелательных явлений. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 16 (0,3 %) пациентов в группе периндоприла и у 12 (0,2 %) пациентов в группе плацебо. В группе периндоприла у 6 пациентов было отмечено выраженное снижение АД, у 3 пациентов - ангионевротический отек, у 1 пациента - внезапная остановка сердца. Частота отмены препарата из-за кашля, выраженного снижения АД или других случаев непереносимости была выше в группе периндоприла по сравнению с группой плацебо.

### ***Передозировка***

Данные о передозировке периндоприла ограничены.

#### *Симптомы*

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

#### *Лечение*

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

электролитного баланса. Необходимо контролировать жизненно важные функции организма, и концентрации креатинина и электролитов в сыворотке крови.

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

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

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

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### *Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию*

Некоторые лекарственные препараты других фармакологических классов могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен и алискиренсодержащие препараты, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм. Сочетание этих лекарственных препаратов повышает риск гиперкалиемии.

#### **Противопоказанные комбинации**

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

У пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Противопоказано совместное применение ингибиторов АПФ (включая периндоприл) с алискиреном и лекарственными средствами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела).

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Противопоказано одновременное применение

ингибиторов АПФ (включая периндоприл) с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.

### **Нерекомендуемые комбинации**

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

У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, возможно повышение риска гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Двойная блокада РААС (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.

#### ***Эстрамустин***

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

#### ***Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови***

Одновременное применение ингибиторов АПФ с калийсберегающими диуретиками (такими как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли и другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови, может приводить к гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется. Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови. Особенности применения спиронолактона при сердечной недостаточности описаны далее по тексту.

#### ***Препараты лития***

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль концентрации лития в плазме крови.

### **Комбинации, которые требуют особой осторожности**

#### ***Гипогликемические средства (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь)***

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

#### ***Баклофен***

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

#### ***Калийнесберегающие диуретики***

У пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При артериальной гипертензии у пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ, (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При применении диуретиков при хронической сердечной недостаточности ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика. Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.

#### ***Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)***

Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ:

При терапии сердечной недостаточности II-IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка < 40% и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и "петлевыми" диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов.

Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов, необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушений функции почек. Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.

***Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (> 3 г/сутки)***

Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП, может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

***Комбинации, которые требуют определенной осторожности***

***Гипотензивные препараты и вазодилататоры***

Антигипертензивный эффект периндоприла может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными, сосудорасширяющими средствами, включая нитраты короткого и пролонгированного действия.

***Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики) и средства для общей анестезии***

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

***Симпатомиметики***

Альфа- и бета-адреномиметики (симпатомиметики) могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ. При применении подобной комбинации следует регулярно оценивать эффективность ингибиторов АПФ.

***Ацетилсалициловая кислота, тромболитические средства, бета-адреноблокаторы и нитраты***

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

### ***Препараты золота***

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

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

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

### ***Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины), например, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин***

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (глиптины), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

### ***Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)***

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

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

### ***Тканевые активаторы плазминогена***

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

### **Особые указания**

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

При развитии нестабильной стенокардии в течение первого месяца терапии периндоприлом следует оценить преимущества и риск до продолжения терапии.



### ***Артериальная гипотензия***

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии периндоприлом. Подобный подход применяется и у пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

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

У некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нормальным или сниженным АД периндоприл может вызывать дополнительное снижение АД. Этот эффект предсказуем и обычно не требует прекращения терапии. При появлении симптомов выраженного снижения АД следует уменьшить дозу препарата или прекратить его прием.

### ***Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия***

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

### ***Нарушение функции почек***

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

Артериальная гипотензия, которая иногда развивается в начале приема ингибиторов АПФ у пациентов с симптоматической ХСН, может привести к ухудшению функции почек. Возможно развитие острой почечной недостаточности, как правило, обратимой. У

пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов.

Лечение таких пациентов начинают под тщательным медицинским наблюдением с применением низких доз препарата и дальнейшим адекватным подбором доз. Следует временно прекратить лечение диуретиками и проводить регулярный контроль содержания калия и креатинина в плазме крови на протяжении первых нескольких недель терапии.

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

#### ***Трансплантация почки***

Данные о применении периндоприла у пациентов после трансплантации почки отсутствуют.

#### ***Повышенная чувствительность/ангионевротический отек***

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

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

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

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

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

#### ***Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)***

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

#### ***Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации***

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

### ***Гемодиализ с использованием высокопроточных мембран***

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®), были отмечены случаи развития анафилактических реакций на фоне терапии ингибиторами АПФ. Следует избегать назначения ингибиторов АПФ при использовании подобного типа мембран.

### ***Нарушение функции печени***

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

### ***Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия***

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

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

### ***Этнические различия***

Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы. Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

### ***Кашель***

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать упорный сухой кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

### ***Хирургическое вмешательство/общая анестезия***

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, которым предстоит хирургическое вмешательство с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении препаратов для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие. Прием периндоприла нужно прекратить за сутки до хирургического вмешательства. При развитии артериальной гипотензии следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК. Необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

### ***Гиперкалиемия***

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

### ***Сахарный диабет***

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

### ***Препараты лития***

Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется.

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

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

### ***Двойная блокада РААС***

Сообщалось о случаях артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) у восприимчивых пациентов, особенно при одновременном применении с лекарственными препаратами, которые влияют на эту систему. Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

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

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Периндоприл следует с осторожностью применять пациентам, управляющим автотранспортом и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой реакции, в связи с опасностью развития артериальной гипотензии и головокружения.

### **Форма выпуска**

Таблетки, 4 мг.

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

По 30 таблеток в банку из полиэтилена низкого давления.

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

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей, адрес**

ОАО «Ирбитский химфармзавод»

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

Тел/факс: (34355) 3-60-90.

**Производитель**

ОАО «Ирбитский химфармзавод»

623856, Россия, Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Карла Маркса д. 124-а.

*или*

**Производитель**

ООО «Авексима Сибирь»

652473, Россия, Кемеровская обл., г. Анжеро-Судженский, ул. Герцена, д. 7.

Генеральный директор  
ОАО «Ирбитский химфармзавод»

Л.А. Солодухина