

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Периндоприл – ВЕРТЕКС

Регистрационный номер: ЛСР-002246/09

Торговое наименование: Периндоприл – ВЕРТЕКС

Международное непатентованное наименование: периндоприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Одна таблетка содержит:

действующее вещество: периндоприла эрбумин (периндоприла трет-бутиламин) – 4,00 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 66,05 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 15,00 мг; магния гидроксикарбонат – 2,25 мг; кроскармеллоза натрия – 1,80 мг; магния стеарат – 0,90 мг.

Описание

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской.

Фармакотерапевтическая группа

Ангиотензинпревращающего фермента ингибитор (АПФ ингибитор).

Код АТХ

C09AA04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Периндоприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

АПФ (кининаза II) является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что вызывает увеличение активности ренина плазмы крови (по механизму «отрицательной обратной связи») и уменьшение секреции альдостерона.

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

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

Артериальная гипертензия

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

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

Как правило, периндоприл приводит к увеличению почечного кровотока, скорость клубочковой фильтрации при этом не изменяется.

Антигипертензивное действие периндоприла достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов. Антигипертензивное действие к окончанию суток после однократного приема составляет около 87-100 % максимального антигипертензивного эффекта.

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

Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома «отмены».

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку. У пациентов с ХСН, получавших периндоприл, было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- повышение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса.

Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Было установлено, что при применении периндоприла в дозе 8 мг в сутки 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 после проведения коронарной реваскуляризации, снижение абсолютного риска составило 2,2 % по сравнению с группой плацебо.

Цереброваскулярные заболевания

При применении периндоприла 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 пяти лет, значительно снижается риск возникновения повторного инсульта (как ишемической, так и геморрагической природы). Дополнительно снижается риск развития летальных или приводящих к инвалидности инсультов; основных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, в том числе с летальным исходом; деменции, связанной с инсультом; серьезных ухудшений когнитивных функций. Данные терапевтические преимущества наблюдаются как у пациентов с артериальной гипертензией, так и при «нормальном» АД, независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия сахарного диабета и типа инсульта.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и достигает максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови в течение 1 часа. Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27 % от

общего количества абсорбированного периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита – периндоприлата. Помимо периндоприлата, образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема внутрь.

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 имеет линейный характер.

Распределение

Объем распределения свободного периндоприлата составляет 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови (в основном с АПФ) составляет 20 % и носит дозозависимый характер.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) периндоприла из плазмы крови составляет 1 час. Периндоприлат выводится почками. Конечный $T_{1/2}$ свободной фракции составляет приблизительно 17 часов, а равновесное состояние в плазме крови достигается в течение 4 суток.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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

Периндоприлат удаляется при гемодиализе (скорость 70 мл/мин, 1,17 мл/сек) и перитонеальном диализе.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза, при этом общее количество образующегося периндоприлата не меняется и коррекции дозы не требуется (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью дозу подбирают с учетом степени нарушения функции почек (клиренса креатинина (КК)).

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Показания к применению

- артериальная гипертензия (в монотерапии и в составе комбинированной терапии);
- хроническая сердечная недостаточность;
- стабильная ИБС: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС;
- профилактика повторного инсульта (в составе комплексной терапии с индапамидом) у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе (инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к периндоприлу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, а также другим ингибиторам АПФ;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;

- одновременное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью

- аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- стенокардия;
- атеросклероз;
- цереброваскулярные заболевания (опасность чрезмерного снижения АД и развития сопутствующей ишемии);
- хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA;
- системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и другие);
- одновременный прием иммунодепрессантов, аллопуринола, прокаинамида (риск развития нейтропении, агранулоцитоза);
- реноваскулярная гипертензия;
- двусторонний стеноз почечных артерий;
- стеноз артерии единственной функционирующей почки или наличие только одной функционирующей почки;
- состояние после трансплантации почки (в виду отсутствия клинических данных);
- гемодиализ с использованием высокопроточных мембран;
- хроническая почечная недостаточность (особенно сопровождающаяся гиперкалиемией);
- гиперкалиемия;
- одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития, диета с ограничением натрия;
- сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК) (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея);
- сахарный диабет;
- пожилой возраст;
- хирургическое вмешательство (общая анестезия);
- десенсибилизирующая терапия;
- аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП);
- врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (единичные случаи развития гемолитической анемии);
- применение у пациентов негроидной расы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Во время беременности применение периндоприла противопоказано.

В настоящий момент нет неопровержимых эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности. Однако нельзя исключить небольшое увеличение риска возникновения нарушений развития плода. При планировании беременности или при ее наступлении во время применения препарата, 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 оксификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если терапия ингибитором АПФ проводилась во II и/или III триместрах беременности, необходимо провести ультразвуковое исследование черепа и функции почек плода.

У новорожденных, подвергавшихся воздействию ингибитора АПФ внутриутробно, должно быть проведено тщательное обследование для исключения артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Период грудного вскармливания

В настоящее время отсутствуют какие-либо данные о выделении периндоприла в грудное молоко. Женщинам, получающим препарат, следует рекомендовать прекратить кормление грудью. Предпочтительно применять другие препараты с более изученным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей.

Фертильность

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

Способ применения и дозы

Препарат назначают внутрь 1 раз в сутки, предпочтительно утром, перед едой.

При выборе дозы следует учитывать особенности клинической ситуации (см. раздел «Особые указания») и степень снижения АД на фоне проводимой терапии. Для обеспечения режима дозирования препарата в дозе 2 мг рекомендуется применять препараты периндоприла с другой дозировкой: таблетки 2 мг или 1/2 таблетки 4 мг с риской.

Артериальная гипертензия

Периндоприл можно применять как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг 1 раз в сутки.

У пациентов с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (особенно при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или снижении содержания электролитов плазмы крови, декомпенсации сердечной недостаточности или тяжелой степени артериальной гипертензии) после приема первой дозы препарата может развиваться выраженное снижение АД. В начале терапии такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Рекомендуемая начальная доза для таких пациентов составляет 2 мг 1 раз в сутки. При неэффективности терапии в течение месяца доза может быть увеличена до 8 мг 1 раз в сутки, при хорошей переносимости предыдущей дозы.

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

Рекомендуется по возможности прекратить прием диуретиков за 2-3 дня до предполагаемого начала терапии препаратом Периндоприл – ВЕРТЕКС. При невозможности отменить диуретики начальная доза препарата должна составлять 2 мг. При этом необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в плазме крови. В последующем, при необходимости, доза препарата может быть увеличена. При необходимости прием диуретиков можно возобновить.

У пациентов пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2 мг в сутки. При необходимости через месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 4 мг в сутки, а

затем до максимальной дозы – 8 мг в сутки с учетом состояния функции почек.

Максимальная суточная доза составляет 8 мг.

ХСН

Лечение пациентов с ХСН в комбинации с некалийсберегающими диуретиками и/или дигоксином и/или бета-адреноблокаторами, рекомендуется начинать под тщательным медицинским наблюдением, назначая препарат в начальной дозе 2 мг 1 раз в сутки, утром. В последующем, в зависимости от переносимости и терапевтического ответа, через 2 недели после начала терапии доза препарата может быть увеличена до 4 мг 1 раз в сутки. Особую осторожность в начале терапии следует соблюдать у пациентов с тяжелой ХСН (IV функциональный класс по классификации NYHA), а также у других пациентов из группы высокого риска (нарушение функции почек и тенденцией к нарушению электролитного баланса крови, сопутствующая терапия диуретиками и/или сосудорасширяющими лекарственными препаратами).

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

Стабильная ИБС: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или после коронарной реваскуляризации

У пациентов со стабильным течением ИБС терапию следует начинать с дозы 4 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем суточная доза может быть увеличена до 8 мг 1 раз в сутки при хорошей переносимости и с учетом состояния функции почек.

Пациентам пожилого возраста следует начинать терапию с дозы 2 мг 1 раз в сутки в течение 1 недели, затем по 4 мг 1 раз в сутки в течение следующей недели. Затем, с учетом состояния функции почек, дозу следует увеличить до 8 мг 1 раз в сутки. Увеличивать дозу препарата можно только при его хорошей переносимости в ранее рекомендованной дозе.

Профилактика повторного инсульта (в составе комплексной терапии с индапамидом) у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе (инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу)

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе терапию следует начинать с дозы 2 мг 1 раз в сутки в течение первых двух недель, затем, повышая дозу до 4 мг в течение последующих двух недель до применения индапамида. Терапию следует начинать в любое время (от двух недель до нескольких лет) после перенесенного инсульта или транзиторного нарушения мозгового кровообращения.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью дозу препарата следует подбирать с учетом КК, при этом суточная доза не должна превышать 8 мг.

КК (мл/час)	Рекомендуемая доза
более или равен 60	4 мг/сутки
более 30 и менее 60	2 мг/сутки
более 15 и менее 30	2 мг через день
пациенты на гемодиализе (менее 15)	2 мг в день диализа

Диализный клиренс периндоприлата – 70 мл/мин, препарат следует принимать после проведения сеанса диализа.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы периндоприла не требуется

(см. раздел «Фармакокинетика»).

Возраст до 18 лет

Периндоприл не следует применять у детей и подростков до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла у данной возрастной группы.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто $\geq 1/10$;

часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$;

нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$;

редко от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$;

очень редко $< 1/10000$, включая отдельные сообщения;

частота неизвестна — по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто — головная боль, головокружение, парестезия, вертиго;

нечасто — сонливость*, обморок*;

очень редко — спутанность сознания.

Психические нарушения:

Нечасто — нарушения сна, лабильность настроения.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто — нарушения зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

часто — шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто — тахикардия, ощущение сердцебиения;

очень редко — стенокардия, нарушения сердечного ритма, инфаркт миокарда, возможно вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска.

Нарушения со стороны сосудов:

часто — чрезмерное снижение АД и связанные с этим симптомы вазодилатации;

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 — «сухой» кашель, одышка;

нечасто — бронхоспазм;

очень редко — эозинофильная пневмония, ринит.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто — тошнота, рвота, боль в животе, нарушение вкуса, диарея или запор, диспепсия;

нечасто — сухость слизистой оболочки полости рта;

очень редко — панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень редко — цитолитический или холестатический гепатит.

Нарушения со стороны иммунной системы:

часто — кожная сыпь, кожный зуд;

нечасто — крапивница, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, фотосенсибилизация*, пузырчатка*, повышенное потоотделение;

редко — обострение псориаза;

очень редко — мультиформная экссудативная эритема.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – почечная недостаточность;

очень редко – острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

часто – спазмы мышц;

нечасто* – артралгия, миалгия.

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.

Лабораторные и инструментальные данные:

нечасто – гипогликемия, гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата, гипонатриемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови;

редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – астения;

нечасто – эректильная дисфункция, боль в грудной клетке*, периферические отеки*, общее недомогание*, лихорадка*, падения*.

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

Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Промывание желудка и/или прием активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса, восполнение сниженного ОЦК.

При выраженном снижении АД пациент должен быть переведен в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует восполнить ОЦК при помощи внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма путем диализа (не применять высокопроницаемые полиакрилонитриловые мембраны). При необходимости можно внутривенно ввести раствор катехоламинов. При развитии выраженной брадикардии, не поддающейся лекарственной терапии (в т.ч. атропином), показана установка искусственного водителя ритма. Необходим постоянный контроль показателей жизненно важных функций и показателей водно-электролитного баланса крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные препараты могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен и алискиренсодержащие препараты, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП),

гепарин, иммунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), лекарственные препараты, содержащие триметоприм, в том числе фиксированная комбинация триметоприма и сульфаметоксазола. Сочетание этих лекарственных препаратов повышает риск развития гиперкалиемии.

Одновременное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

Одновременное применение противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин) и не рекомендуется у других пациентов. Возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Одновременное применение не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»)

Алискирен

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

АРА II

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

Ингибитор энкефалиназы (рацекадотрил)

При одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибитора энкефалиназы – рацекадотрила, применяемого для лечения острой диареи, сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека.

Ингибиторы mTOR

При одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибиторов mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимуса, сиролимуса, эверолимуса наблюдалось увеличение риска развития ангионевротического отека.

Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид, спиронолактон и его производное эплеренон), соли калия

Одновременное применение может привести к гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией).

Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в плазме 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 плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль содержания лития в плазме крови.

Одновременное применение, которое требует 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, уменьшить дозу гипотензивных препаратов.

Некалийсберегающие диуретики

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

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

При применении диуретиков в случае ХСН ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно некалийсберегающего 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 в сутки 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 менее 40 % и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками существует риск развития 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 содержание калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.

НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г в 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 плазме крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной

комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, и рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

Одновременное применение, которое требует определенной осторожности

Гипотензивные препараты и вазодилататоры

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

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

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

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

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

Симпатомиметики

Могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота

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

Особые указания

ИБС

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. Симптоматическая артериальная гипотензия может наблюдаться у пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, как с наличием, так и без почечной недостаточности. Этот риск более вероятен у пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени, как реакция на прием «петлевых» диуретиков в высоких дозах, гипонатриемия или функциональную почечную недостаточность. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в плазме крови во время терапии.

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 ОЦК при помощи внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено.

У некоторых пациентов с ХСН и нормальным или сниженным АД периндоприл может

вызывать дополнительное снижение АД. Этот эффект предсказуем и обычно не требует прекращения терапии. При появлении симптомов выраженного снижения АД следует уменьшить дозу препарата или прекратить его прием.

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

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) начальную дозу периндоприла выбирают в зависимости от значения КК (см. раздел «Способ применения и дозы») и затем в зависимости от терапевтического эффекта. Для таких пациентов необходим регулярный контроль концентрации креатинина и содержания калия в плазме 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 почечной артерии или стенозом артерии единственной почки* (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме 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 концентрации 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 плазме 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 препарата Периндоприл – ВЕРТЕКС и/или диуретика.

Гемодиализ

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. В данных ситуациях следует рассмотреть возможность назначения гипотензивного препарата другого класса или использования диализной мембраны другого типа.

Трансплантация почки

Данные о применении периндоприла у пациентов после трансплантации почки отсутствуют.

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 верхних и нижних конечностей, лица, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Побочное действие»). При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен находиться под наблюдением 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.

У пациентов с ангионевротическим отеком (отеком Квинке) в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. раздел «Противопоказания»).

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 C_1 -эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, 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 (см. раздел «Побочное действие»).

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

У пациентов, одновременно получающих терапию ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом), может повышаться риск развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка с нарушением функции дыхания или без него).

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстрана 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. У этих пациентов подобные реакции удавалось предотвратить путем временной отмены ингибиторов АПФ, но при случайном или неаккуратном возобновлении лечения реакции могли развиваться вновь.

Нарушения функции печени

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

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения, агранулоцитоз,

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

Инфекционные заболевания

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

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. 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

У пациентов, которым планируется проведение обширных операций или применение средств для анестезии, вызывающих артериальную гипотензию, применение периндоприла может блокировать образование ангиотензина II на фоне компенсаторного высвобождения ренина. Прием препарата нужно прекратить за сутки до хирургического вмешательства. При развитии артериальной гипотензии по указанному механизму, 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 препарата Периндоприл – ВЕРТЕКС и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты с сахарным диабетом

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 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Препараты лития

Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Есть данные, свидетельствующие о том, что совместное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена, повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Если терапия с помощью двойной блокады признана абсолютно необходимой, ее следует проводить только под строгим медицинским контролем и при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов в плазме крови и артериального давления.

Одновременное применение периндоприла с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания» «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, особенно в начале лечения, в связи с опасностью развития артериальной гипотензии и головокружения.

Форма выпуска

Таблетки 4 мг.

10, 15 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой.

10 или 30 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности.

1 или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток, 2 контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток, 1 контурная ячейковая упаковка по 30 таблеток или одна банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Производитель

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Адрес производства: г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «ВЕРТЕКС», Россия

199106, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, 24-линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс: (812) 322-76-38