**Инструкция по применению**
**Периндоприл Пранафарм Таблетки 4 мг 90 шт**

## Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Пранафарм
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Периндоприл
Количество в упаковке: 90
Дозировка действующего вещества: 4 мг




## Описание

Ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ингибитор.

## Действующее вещество

Периндоприл

## Состав

1 таблетка 4 мг содержит: Действующее вещество: периндоприл эрбумин 4,0 мг; Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 120,45 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) - 20,0 мг, крахмал кукурузный - 13,95 мг, магния стеарат - 1,6 мг.

## Форма выпуска

Таблетки

**Фармакокинетика**

Абсорбция При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация (Cmax) в плазме крови достигается через 1 ч. Период полувыведения (T1/2) 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. Cmax периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 ч 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 имеет линейный характер. Распределение и биотрансформация Объем распределения свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, составляет 20 % и носит дозозависимый характер. Элиминация Периндоприлат выводится из организма почками, и конечный период полувыведения свободной фракции составляет приблизительно 17 часов, в результате равновесное состояние достигается в течение 4 суток. Особые группы пациентов Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью. Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин. У пациентов с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, и коррекции дозы препарата не требуется.

**Показания**

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 ИБС: снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС.

**Способ применения и дозы**

Доза препарата подбирается индивидуально для каждого пациента, в зависимости от тяжести заболевания и индивидуальной реакции на проводимую терапию. Внутрь, предпочтительно утром, перед едой, начальная доза - 4 мг/сутки, при необходимости (через 1 мес.) - увеличение до 8 мг/сутки в один прием. Артериальная гипертензия

Периндоприл можно применять как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг/сутки. У пациентов с выраженной активацией системы ренин-ангиотензин- альдостерон (РААС) (особенно при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или снижении содержания электролитов плазмы крови, декомпенсация хронической сердечной недостаточности или тяжелой степени артериальной гипертензии) после приема первой дозы препарата может развиться выраженное снижение АД. В начале терапии такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Рекомендуемая начальная доза для таких пациентов 2 мг/сутки. В случае необходимости через месяц после начала терапии можно увеличить дозу препарата до 8 мг/сутки. В начале терапии препаратом ПЕРИНДОПРИЛ 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 препарата  ПЕРИНДОПРИЛ у таких пациентов. Рекомендуется, по возможности, прекратить прием диуретиков за 2-3 дня до предполагаемого начала терапии препаратом  ПЕРИНДОПРИЛ. При невозможности отменить диуретики, начальная доза препарата должна составлять 2 мг. При этом необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. В последующем необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. В последующем доза препарата может быть увеличена. При необходимости прием диуретиков можно возобновить. У пациентов пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2 мг/сутки, и в дальнейшем через 1 месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 4 мг/сутки, а затем до максимальной дозы - 8 мг/сутки с учетом состояния функции почек (см. табл. 1). Хроническая сердечная недостаточность Рекомендуемая начальная доза - 2 мг/сутки (за 1 прием). Пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Как правило, препарат применяют в комбинации с калийнесберегающими диуретиками и/или дигоксином и /или бета-адреноблокаторами. В последующем, в зависимости от переносимости и терапевтического ответа, через 2 недели после начала терапии доза препарата может быть увеличена до 4 мг/сутки. Особую осторожность в начале терапии следует соблюдать у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA, а также у других пациентов из группы высокого риска (нарушение функции почек и возможность развития нарушений водно-электролитного баланса крови, сопутствующая терапия диуретиками и/или сосудорасширяющими средствами). 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 лекарственного препарата ПЕРИНДОПРИЛ, 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. ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию У пациентов со стабильным течением ИБС рекомендуемая начальная доза препарата ПЕРИНДОПРИЛ составляет 4 мг/сутки. Через 2 недели дозу увеличивают до 8 мг/сутки, при условии хорошей переносимости дозы 4 мг/сутки и контроля функции почек. Лечение пациентов пожилого возраста должно начинаться с дозы 2 мг, которую через неделю можно увеличить до 4 мг/сутки. В дальнейшем, при необходимости, еще через неделю можно увеличить дозу до 8 мг /сутки с обязательным предварительным контролем функции почек. У пациентов пожилого возраста дозу препарата можно увеличивать только при хорошей переносимости предыдущей, более низкой дозы. Профилактика повторного инсульта (в комбинации с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, терапию лекарственным препаратом ПЕРИНДОПРИЛ 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. Особые группы пациентов Почечная недостаточность У пациентов с почечной недостаточностью дозу препарата следует подбирать с учетом КК. Таблица 1. Доза препарата  ПЕРИНДОПРИЛ при почечной недостаточности.  КК (мл/мин) Рекомендуемая доза Более или равен 60 4 мг/сутки Менее 60, но более 30 2 мг/сутки Менее 30, но более 15 2 мг через день Пациентам на гемодиализе (1) менее 15  2 мг в день диализа 1. Диализный клиренс периндоприлата - 70 мл/мин. Препарат следует принимать после проведения сеанса диализа. Печеночная недостаточность При применении препарата ПЕРИНДОПРИЛ у пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. Возраст до 18 лет ПЕРИНДОПРИЛ противопоказан у детей и подростков до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности у пациентов данной группы.

**Противопоказания**

Гиперчувствительность к периндоприлу, другим ингибиторам АПФ или к любому из вспомогательных веществ; Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ; Наследственный/идиопатический ангионевротический отек; Беременность и период грудного вскармливания; Совместное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела); Совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил; Экстракорпоральная терапия, ведущая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями; Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки; Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

**Применение при беременности и кормлении грудью**

Периндоприл противопоказан к применению при беременности. 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 ПЕРИНДОПРИЛ, 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 время II и III триместра 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 II и III триместрах беременности, рекомендуется провести ультразвуковое обследование для оценки состояния костей черепа и функции почек. Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под наблюдением из-за риска развития артериальной гипотензии. Период грудного вскармливания: Вследствие отсутствия информации относительно применения периндоприла в период грудного вскармливания, его применение противопоказано. Следует использовать другие препараты с более изученным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей. Фертильность: Не установлено влияния периндоприла на репродуктивную функцию или фертильность.

**Побочные действия**

Резюме профиля безопасности Профиль безопасности периндоприла согласуется с профилем безопасности ингибиторов АПФ. Наиболее частые нежелательные реакции при приеме периндоприла, отмеченные при проведении клинических исследований: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, расстройство вкуса, диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, спазмы мышц, астения. Табличное резюме нежелательных реакций Перечисленные ниже нежелательные реакции отмечены при проведении клинических исследований и/или пострегистрационном применении периндоприла. Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), частота

неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).  MedDRA Классы и системы органов Нежелательные реакции Частота Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Эозинофилия Нечасто* Агранулоцитоз или панцитопения Очень редко Снижение гемоглобина и гематокрита Очень редко Лейкопения/нейтропения Очень редко Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью ГЛЮКОЗО-6-фосфатдегидрогеназы (см. раздел «Особые указания») Очень редко Тромбоцитопения Очень редко Нарушения метаболизма и питания Гипогликемия Нечасто* Гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата (см. раздел «Особые указания») Нечасто* Гипонатриемия Нечасто* Психические нарушения Лабильность настроения Нечасто Нарушение сна Нечасто Нарушения со стороны нервной системы Головокружение Часто Головная боль Часто Парестезия Часто Вертиго Часто Сонливость Нечасто* Обморочные состояния Нечасто* Спутанность сознания Очень редко Нарушения со стороны органа зрения Нарушение зрения Часто Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта Звон в ушах Часто Нарушения со стороны сердца Ощущение сердцебиения Нечасто* Тахикардия Нечасто* Стенокардия Очень редко Аритмия Очень редко Инфаркт миокарда, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска Очень редко Нарушения со стороны сосудов Артериальная гипотензия (избыточное снижение АД) и связанные с этим симптомы Часто Васкулит Нечасто* Инсульт, возможно вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска Очень редко Синдром Рейно Частота неизвестна Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Кашель Часто Одышка Часто Бронхоспазм Нечасто Эозинофильная пневмония Очень редко Ринит Очень редко Желудочно-кишечные нарушения Боль в животе Часто Запор Часто Диарея Часто Дисгевзия (расстройство вкуса) Часто Диспепсия Часто Тошнота Часто Рвота Часто Сухость во рту Нечасто Панкреатит Очень редко Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Цитолитический или холестатический гепатит Очень редко Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Кожный зуд Часто Кожная сыпь Часто Крапивница (см. раздел «Особые указания») Нечасто Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Особые указания») Нечасто Реакции фоточувствительности Нечасто* Пемфигоид Нечасто* Повышенное потоотделение Нечасто Обострение псориаза Редко* Многоформная эритема Очень редко Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани Мышечные спазмы Часто Артралгия Нечасто* Миалгия Нечасто* Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Почечная недостаточность Нечасто Острая почечная недостаточность Очень редко Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез Эректильная дисфункция Нечасто Общие нарушения и

реакции в месте введения Астения Часто Боль в грудной клетке Нечасто* Недомогание Нечасто* Периферические отеки Нечасто* Лихорадка Нечасто* Лабораторные и инструментальные данные Повышение концентрации мочевины в крови Нечасто* Повышение концентрации креатинина в крови Нечасто* Повышение концентрации билирубина в крови Редко Повышение активности печеночных ферментов Редко Травмы, интоксикации и осложнения процедур Падение Нечасто*  * Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований. Сообщалось о развитии синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) при совместном применении с другими ингибиторами АПФ. СНСАДГ по частоте возникновения относится к очень редким, но возможным осложнениям, обусловленным терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл. 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, а 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 препарата у человека ограничены. Симптомы Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать: выраженное снижение АД, циркуляторный шок, нарушения водноэлектролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, ощущение сердцебиения, брадикардию, головокружение, беспокойство и кашель. Лечение Рекомендуемым методом лечения при передозировке является внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида. При выраженном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. Пи необходимости можно ввести внутривенно ангиотензин II и/или раствор катехоламинов. С помощью диализа можно удалить периндоприл из системного кровотока.  При развитии устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться установка электрокардиостимулятора. Необходимо постоянно контролировать показатели основных жизненных функций организма, концентрацию креатинина и электролитов в сыворотке крови.

**Взаимодействие с другими препаратами**

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, 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 или 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), гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, лекарственные препараты, содержащие триметоприм, в том числе, фиксированную комбинацию сульфаметоксазола и триметоприма (ко-тримоксазол). Сочетание этих лекарственных препаратов повышает риск гиперкалиемии. Совместное применение противопоказано Противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек и не рекомендуется у других пациентов: возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Совместная терапия с ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией. Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием некоторых высокопрочных мембран (например, полиакрилонитриловые мембраны), и аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактоидных реакций. Если пациенту необходима экстракорпоральная терапия, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или применения другого класса антигипертензивных препаратов. Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил. Совместное применение периндоприла с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил, противопоказано, так как подавление неприлизина одновременно с применением ингибитора АПФ может увеличить риск развития ангионевротического отека. Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не

ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил. Совместное применение не рекомендуется Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен. У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, повышен риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Совместная терапия с ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина 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 артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД. Эстрамустин Совместное применение может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отек. Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) При одновременном применении с ко-тримоксазолом (сульфаметоксазол + триметоприм) может повышаться риск развития гиперкалиемии. Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид), соли калия Гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (аддитивные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется. Если совместное 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 совместном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Совместное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль концентрации лития в плазме крови. Совместное применение, которое требует особой осторожности Гипогликемические средства (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь) По результатам эпидемиологических исследований 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 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 калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением. При применении диуретиков в случае хронической сердечной недостаточности ингибитор АПФ должен быть назначен в очень низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика. Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ. Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон) Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ: при терапии сердечной недостаточности II - IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка < 40 % и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов. Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов, необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушений функции почек. Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем. НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки) Совместное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП), может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Совместное 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 до начала лечения функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, и рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения. Рацекадотрил Известно, что ингибиторы АПФ (например, периндоприл) могут

вызывать развитие ангионевротического отека. Риск его развития может быть повышен при совместном применении с рацекадотрилом (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи). Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус,  темсиролимус) При совместном применении с mTOR ингибиторами повышается риск развития ангионевротического отека. Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза) Пациенты, получавшие ингибиторы АПФ и получающие алтеплазу для тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека. Совместное 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 снижения активности дипептидилпептидазы-4 (DPP-IV) под действием глиптина. Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики) и средства для общей анестезии Совместное 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), в редких случаях сообщалось о развитии нитритоидных реакций симптомокомплексе, включающем в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию. 

**Особые указания**

Стабильная ИБС При развитии любого эпизода 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 объемом циркулирующей крови (ОЦК), что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, диализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью ренин-зависимой гипертензии.  Симптоматическая артериальная гипотензия может наблюдаться у пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, вне зависимости от наличия

почечной недостаточности. Это более вероятно у пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени, как реакция на прием «петлевых» диуретиков в высоких дозах, гипонатриемию или функциональную почечную недостаточность. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови в начале терапии и при подборе дозы препарата ПЕРИНДОПРИЛ. 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 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 Лекарственный препарат ПЕРИНДОПРИЛ, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также пациентам со стенозом митрального клапана. 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 лекарственного препарата  ПЕРИНДОПРИЛ и/или диуретика. Гемодиализ У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран, были отмечены случаи развития анафилактических реакций на фоне терапии ингибиторами АПФ. В подобных 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. Реноваскулярная гипертензия У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Прием диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. Повышенная чувствителъностъ/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 тщательным медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов. У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы. В редких случаях на фоне терапии

ингибиторами АПФ развивался 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. Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими  валсартан + сакубитрил, противопоказано, так как повышен риск развития ангионевротического отека. Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил. При одновременном приеме ингибиторов АПФ с другими ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека. У пациентов, получающих  периндоприл, перед началом лечения ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрилом) необходимо провести тщательную оценку соотношения риск/польза. Совместное применение с ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом). Совместное применение ингибитора АПФ и ингибитора mTOR (например, сиролимус, эверолимус,  темсиролимус) может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся или не сопровождающийся нарушением функции дыхания). 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. У этих пациентов подобные реакции удавалось предотвратить путем временной отмены

ингибиторов АПФ, но при случайном или неаккуратном возобновлении лечения реакции могли развиться вновь. Нарушение функции печени В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдается синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительном повышении 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, или при сочетании этих факторов риска, особенно при наличии исходного нарушения функции 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 лечащему 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, лекарственный препарат 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 вмешателъство/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. Лечение следует прекратить за сутки до операции. При развитии артериальной гипотензии по указанному механизму следует поддержать АД путем восполнения ОЦК. 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, в частности дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз,

и совместный прием калийсберегающих диуретиков (таких как  спиронолактон и его производные 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, ко-тримоксазол (фиксированная комбинация сульфаметоксазола и триметоприма)). 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 совместный прием лекарственного препарата ПЕРИНДОПРИЛ  и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови. Пациенты с сахарным диабетом При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии ингибитором АПФ необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Препараты лития Совместное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки Не рекомендуется совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок. Двойная блокада РААС Есть данные, свидетельствующие о том, что совместное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС путем совместного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендована. 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 крови и артериального давления. Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. Первичный гиперальдостеронизм Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Таким образом, применение данного лекарственного препарата у таких пациентов не рекомендуется. Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Лекарственный препарат 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. 

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C в сухом месте. Хранить в недоступном для детей месте.