

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### **ПЕРІНДОПРЕС® (PERINDOPRES)**

#### **Склад:**

*діюча речовина:* периндоприл;

1 таблетка містить 4 мг або 8 мг периндоприлу трет-бутиламіну, що відповідає 3,338 мг або 6,676 мг периндоприлу;

*допоміжні речовини:* лактоза моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний гідрофобний; магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою і рисою.

#### **Фармакотерапевтична**

ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ),  
Периндоприл. Код АТХ С09А А04.

**група.** Інгібітори  
монокомпонентні.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Периндоприл – інгібітор ферменту, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (ангіотензинперетворювальний фермент – АПФ). Перетворювальний фермент, або кінза – це екзопептидаза, яка робить можливим перетворення ангіотензину I у судинозвужувальний ангіотензин II, а також спричиняє розпад вазодилатора брадикініну до неактивного гептапептиду. Інгібування АПФ призводить до зменшення

концентрації ангіотензину II у плазмі крові, що підвищує активність реніну у плазмі крові (за механізмом зворотного зв'язку) та знижує секрецію альдостерону. Оскільки АПФ інактивує брадикінін, інгібування АПФ також призводить до підвищення активності циркулюючої та місцевої калікреїн-кінінової системи (і, таким чином, також призводить до активації системи простагландинів). Цей механізм дії зумовлює зниження артеріального тиску інгібіторами АПФ і частково відповідає за появу деяких побічних ефектів (наприклад, кашлю).

Периндоприлу трет-бутиламін діє через свій активний метаболіт – периндоприлат. Інші метаболіти не демонструють активності в інгібуванні АПФ в експериментальних умовах.

### Артеріальна гіпертензія.

Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при всіх ступенях артеріальної гіпертензії: легкій, помірній та тяжкій; зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається у хворого як у положенні лежачи, так і у положенні стоячи.

Периндоприл зменшує опір периферичних судин, що призводить до зниження артеріального тиску. Внаслідок цього збільшується периферичний кровотік без впливу на частоту серцевих скорочень.

Як правило, збільшується і нирковий кровотік, тоді як швидкість клубочкової фільтрації зазвичай не змінюється.

Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4-6 годин після однократного прийому та зберігається щонайменше 24 години: співвідношення Т/Р (мінімальна ефективність/максимальна ефективність упродовж доби) периндоприлу становить 87-100 %.

Артеріальний тиск знижується швидко. У пацієнтів, які відповіли на лікування, нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця та зберігається без тахіфілаксії.

У разі припинення застосування периндоприлу ефекту відміни не виникає.

Периндоприл зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

Клінічні дослідження довели, що периндоприл має судинорозширювальні властивості. Він покращує еластичність великих артерій та зменшує співвідношення товщини стінки до просвіту судини для малих артерій.

Комбінована терапія з тіазидним діуретиком проявляє адитивний синергічний ефект. Комбінація інгібітору АПФ та тіазидного діуретика також зменшує ризик гіпокаліємії, спричиненої діуретиком.

### Серцева недостатність.

Периндоприлу трет-бутиламін полегшує роботу серця шляхом зменшення перед- та післянавантаження на серце.

Дослідження з участю пацієнтів із серцевою недостатністю продемонстрували:

- зменшення тиску наповнення правого та лівого шлуночків;
- зниження системного периферичного опору;
- збільшення серцевого індексу та покращення серцевого викиду;
- збільшення регіонального кровотоку у м'язах міокарда.

У ході порівняльних досліджень перше призначення 2 мг периндоприлу пацієнтам із серцевою недостатністю легкого та середнього ступеня не було пов'язано з будь-яким достовірним зниженням артеріального тиску порівняно з таким при застосуванні плацебо.

### *Фармакокінетика.*

#### Абсорбція.

Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується, максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 1 години. Період напіврозпаду периндоприлу у плазмі крові становить 1 годину.

Периндоприл є проліками. 27 % загальної кількості прийнятого периндоприлу визначається в крові у вигляді активного метаболіту – периндоприлату. Крім активного метаболіту – периндоприлату, лікарський засіб утворює 5 метаболітів, які є неактивними. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3-4 години після прийому.

Вживання їжі зменшує перетворення периндоприлу у периндоприлат, отже, зменшується його біодоступність, тому добову дозу периндоприлу трет-бутиламіну рекомендується приймати одноразово вранці перед їжею.

Відзначається лінійна залежність між дозою периндоприлу та його концентрацією у плазмі крові.

### Розподіл.

Об'єм розподілу незв'язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг. Зв'язування периндоприлату з білками плазми становить 20 %, головним чином – з ангіотензинперетворювальним ферментом, але цей показник є дозозалежним.

### Виведення.

Периндоприлат виводиться із сечею. Період остаточного напіввиведення незв'язаної фракції становить приблизно 17 годин. Стадія рівноважної концентрації у плазмі крові настає через 4 дні від початку лікування.

### Особливі групи пацієнтів.

Виведення периндоприлату уповільнюється у пацієнтів літнього віку, а також у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю. Рекомендовано підбирати дозу для пацієнтів з нирковою недостатністю, враховуючи ступінь недостатності (кліренсу креатиніну).

### Діалізний кліренс периндоприлату – 70 мл/хв.

Кінетика периндоприлату змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс периндоприлату зменшується вдвічі. Однак кількість периндоприлату, що утворюється, не зменшується. Отже, таким хворим не потрібно коригувати дозу.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

- Артеріальна гіпертензія;
- серцева недостатність;
- запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями;

– запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документально підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця.

Довготривале лікування зменшує ризик виникнення інфаркту міокарда та серцевої недостатності (за результатами дослідження EUROPA).

### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, або до будь-якого іншого інгібітору АПФ;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі після застосування інгібітору АПФ;
- ідіопатичний або спадковий ангіоневротичний набряк;
- одночасне призначення з лікарськими засобами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам, хворим на цукровий діабет або з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- вагітність або період планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Лікарські засоби, що спричиняють гіперкаліємію.*

Деякі лікарські засоби або терапевтичні класи лікарських засобів можуть спричинити гіперкаліємію, а саме: аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гепарини, імуносупресори, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм. Одночасний прийом вказаних лікарських засобів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії.

Протипоказано (див. розділ «Протипоказання») одночасне застосування периндоприлу з *аліскіреном* пацієнтам, хворим на цукровий діабет, або пацієнтам з порушеною функцією нирок з огляду на підвищений ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок, кардіоваскулярної захворюваності і летальності та не рекомендовано (див. розділ «Особливості застосування») всім іншим групам пацієнтів.

*Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину.* Опубліковано дані про те, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або цукровим діабетом з ураженням органів-мішеней одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з такими при монотерапії лікарськими засобами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Подвійна блокада (тобто комбінація інгібітору АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) може бути застосована в індивідуальних випадках та під ретельним контролем функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

*Естрамустин.* Підвищується ризик виникнення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

*Калійзберігаючі діуретики (наприклад триамтерен, амілорид), солі калію.* Можливе виникнення гіперкаліємії (у т.ч. летальної), особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю (адитивний гіперкаліємічний ефект). Вищезазначені лікарські засоби не рекомендовані для одночасного застосування з периндоприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Однак, якщо одночасне призначення вищезазначених речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий моніторинг калію плазми крові.

*Літій.* При застосуванні інгібіторів АПФ з препаратами літію можливе оборотне підвищення концентрації літію у плазмі крові і, відповідно, підвищення ризику його токсичної дії. Не рекомендується застосовувати периндоприл з препаратами літію. У разі доведеної необхідності такого призначення обов'язково ретельно контролювати рівень літію у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги.

*Протидіабетичні засоби (інсулін, пероральні цукрознижувальні засоби).* Епідеміологічні дослідження припускають, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та цукрознижувальних засобів (інсулін, пероральні цукрознижувальні засоби) може призвести до посилення цукрознижувального ефекту з ризиком розвитку гіпоглікемії. Найбільш вірогідно цей феномен може виникати у перші тижні комбінованого лікування та у пацієнтів з нирковою недостатністю.

*Баклофен.* Посилюється антигіпертензивний ефект. У разі необхідності слід контролювати артеріальний тиск та адаптувати дозу антигіпертензивних засобів.

*Діуретики.* У пацієнтів, які приймають діуретики, та особливо у тих, у кого порушений водно-електролітний обмін, можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту знижується завдяки відміні діуретика, підвищенню об'єму циркулюючої крові або споживанню солі перед початком терапії периндоприлу трет-бутиламіном. Лікування слід розпочинати з низьких доз та поступово їх збільшувати.

*При артеріальній гіпертензії,* коли попередньо призначений діуретик міг спричинити недостатність води/електролітів, його необхідно відмінити перед початком лікування інгібітором АПФ (у таких випадках прийом діуретика може бути поновлено з часом) або необхідно призначити інгібітор АПФ у низькій дозі з поступовим її підвищенням.

*При застійній серцевій недостатності на тлі прийому діуретика* прийом інгібітору АПФ слід розпочинати з мінімальної дози, можливо, після зниження дози діуретика.

У будь-якому випадку необхідно контролювати функцію нирок (рівень креатиніну) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

*Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон).* У разі одночасного застосування еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу з низькими дозами інгібітору АПФ необхідно мати на увазі, що:

- у випадку недотримання рекомендацій щодо призначення даної комбінації існує ризик виникнення гіперкаліємії (можливо, летальної) під час лікування пацієнтів із серцевою недостатністю II-IV класу за NYHA та фракцією викиду < 40 %, які попередньо лікувалися інгібітором АПФ та петльовим діуретиком;
- перед призначенням такої комбінації слід упевнитися у відсутності гіперкаліємії та ниркової недостатності;
- рекомендовано проводити ретельний моніторинг каліємії та креатинінемії щотижнево під час першого місяця лікування та щомісячно надалі.

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи ацетилсаліцилову кислоту  $\geq 3$  г/добу.* Можливе послаблення антигіпертензивного ефекту під час одночасного застосування інгібіторів АПФ з НПЗЗ, такими як: ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори ЦОГ-2, неселективні НПЗЗ. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗЗ може призвести до збільшення ризику погіршення функції нирок, у тому числі імовірності розвитку гострої ниркової недостатності, підвищення рівня калію у плазмі крові, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок в

анамнезі. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, зокрема пацієнтам літнього віку. Пацієнтам слід відновити водний баланс, а також необхідно приділити увагу моніторингу функції нирок одразу після призначення комбінованої терапії та періодично надалі.

#### Одночасне застосування, що потребує деякої уваги.

*Антигіпертензивні засоби та вазодилататори.* Одночасне застосування антигіпертензивних засобів може підвищити гіпотензивний ефект периндоприлу трет-бутиламіну. Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами, або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.

*Гліптини (лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин, вільдагліптин).* У пацієнтів, яким призначено комбінацію гліптину та інгібітору АПФ, можливе підвищення ризику виникнення ангіоедеми внаслідок того, що гліптин знижує активність дипептилпептидази-IV (ДПП- IV).

Одночасне застосування деяких анестетиків, трициклічних антидепресантів або антипсихотропних засобів з інгібіторами АПФ може призвести до подальшого зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

*Симпатоміетики* можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

*Золото.* Нітратоподібна реакція (симптомами є: почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія) виникають рідко у пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори АПФ, включаючи периндоприл, та ін'єкційні препарати золота (натрію ауротіомалат).

#### **Особливості застосування.**

##### Стабільна ішемічна хвороба серця.

Якщо протягом першого місяця лікування периндоприлом спостерігався епізод нестабільної стенокардії (будь-якої тяжкості), необхідно ретельно зважити співвідношення ризик/користь перед тим, як вирішувати питання про продовження терапії.

##### Артеріальна гіпотензія.

Приєм інгібіторів АПФ може спричинити зниження артеріального тиску. Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігається рідше у пацієнтів з



неускладненою артеріальною гіпертензією та є більш вірогідною у пацієнтів з гіповолемією, у тих, хто приймає діуретики, знаходиться на дієті з обмеженням кількості солі, у пацієнтів на діалізі, у пацієнтів з діареєю або блюванням або у пацієнтів з тяжкою ренінозалежною артеріальною гіпертензією (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). Симптоматична артеріальна гіпотензія є більш вірогідною у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю, із супутньою нирковою недостатністю або без неї. Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії найбільш вірогідне у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають великі дози петльових діуретиків, мають в анамнезі гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Для зниження ризику симптоматичної артеріальної гіпотензії на початку терапії та на етапі підбору доз пацієнтам необхідно знаходитися під ретельним наглядом лікаря (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Такі самі застереження існують для пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може спричинити виникнення інфаркту міокарда або інсульту.

При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтального положення та у разі необхідності – ввести внутрішньовенно 0,9 % (9 мг/мл) розчин натрію хлориду. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого застосування лікарського засобу, який зазвичай можна застосовувати без будь-яких перешкод після відновлення об'єму крові та підвищення артеріального тиску.

У деяких пацієнтів із застійною серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском периндоприлу трет-бутиламін може спричинити додаткове зниження системного артеріального тиску. Цей ефект є передбачуваним і зазвичай не потребує відміни лікарського засобу. Якщо артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, може з'явитися необхідність зниження дози або відміни лікарського засобу.

#### Стеноз аортального та мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і інші інгібітори АПФ, периндоприлу трет-бутиламін слід призначати з обережністю пацієнтам зі стенозом мітрального клапана або обструкцією виходу з лівого шлуночка (аортальний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія).

#### Ниркова недостатність.

У разі ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) початкову дозу периндоприлу слід призначати відповідно до кліренсу креатиніну

пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а далі – залежно від відповіді пацієнта на лікування. Моніторинг калію та креатиніну є звичайним стандартом для таких пацієнтів (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, що виникає на початку застосування інгібіторів АПФ, може призвести до порушення функції нирок, у деяких випадках – із виникненням гострої ниркової недостатності, яка зазвичай є оборотною.

У деяких пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки при застосуванні інгібіторів АПФ спостерігалось збільшення рівнів сечовини крові та креатиніну у сироватці крові, які зазвичай поверталися до норми після припинення лікування. Це особливо стосується пацієнтів із нирковою недостатністю. При наявності супутньої реноваскулярної гіпертензії ризик виникнення тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності підвищується. Лікування таких пацієнтів слід розпочинати під ретельним спостереженням лікаря, з маленьких доз та з обережною титрацією доз.

З огляду на вищесказане лікування діуретиками може сприяти виникненню артеріальної гіпотензії, тому їх потрібно відмінити та проводити моніторинг функції нирок у перші тижні лікування периндоприлу трет-бутиламином.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких до початку лікування не було виявлено реноваскулярних захворювань, розвивалося підвищення сечовини крові та креатиніну сироватки крові, зазвичай незначне та тимчасове, особливо коли периндоприлу трет-бутиламін призначали одночасно з діуретиком. Але це більш характерно для пацієнтів з уже існуючою нирковою недостатністю. Може стати необхідним зниження дози та/або відміна діуретика, та/або периндоприлу трет-бутиламіну.

#### Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі.

У пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі з використанням високопроточних поліакрилових мембран та приймають супутню терапію інгібіторами АПФ, виникали реакції анафілактичного типу. Тому для таких пацієнтів необхідно прийняти рішення щодо використання іншого типу діалітичних мембран або іншого класу антигіпертензивних лікарських засобів.

#### Пацієнти після трансплантації нирки.

Досвід щодо призначення периндоприлу трет-бутиламіну пацієнтам після нещодавно перенесеної операції з трансплантації нирки відсутній.

### Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.

Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу трет-бутиламіну (див. розділ «Побічні реакції»). Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках необхідно терміново відмінити лікарський засіб і встановити відповідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. У тих окремих випадках, коли набряк розповсюджується лише у зоні обличчя та губ, стан пацієнта, як правило, покращується без лікування. Призначення антигістамінних лікарських засобів може бути корисним для зменшення симптомів.

Ангіоневротичний набряк, пов'язаний з набряком гортані, може призвести до летальних наслідків. У випадках, коли набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань, що спричиняє обструкцію дихальних шляхів, необхідне термінове проведення невідкладної терапії, яка може включати введення адреналіну та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів. Пацієнтам слід знаходитись під ретельним медичним наглядом до повного зникнення симптомів, що виникли, та стабілізації стану.

Пацієнти, які в анамнезі мали ангіоневротичний набряк, що не був пов'язаний з прийомом інгібітору АПФ, знаходяться у групі підвищеного ризику щодо виникнення ангіоедеми під час прийому інгібітору АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку у пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ. У таких пацієнтів спостерігався абдомінальний біль (з нудотою або блюванням чи без них); у деяких випадках не спостерігалось попереднього ангіоневротичного набряку обличчя та рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз інтестинального ангіоневротичного набряку був встановлений під час комп'ютерної томографії черевної порожнини або ультразвукового дослідження, або під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітору АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. Інтестинальний ангіоневротичний набряк необхідно виключити під час проведення диференційного діагнозу у пацієнтів з абдомінальним болем, які приймають інгібітори АПФ.

### Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

Рідко у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час проведення плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) з використанням

декстрансульфату можуть виникнути небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Розвитку анафілактоїдних реакцій можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припинити лікування інгібіторами АПФ.

#### Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час десенсибілізуючого лікування лікарськими засобами, що містять бджолину отруту, можуть виникати анафілактоїдні реакції. Цих реакцій можна уникнути при тимчасовому припиненні застосування інгібітору АПФ, але реакції можуть виникнути знову при необережному проведенні провокаційних проб.

#### Печінкова недостатність.

Випадки, коли на тлі прийому інгібітору АПФ розвивається синдром, що починається з холестатичної жовтяниці та прогресує у швидкоплинний некроз печінки та іноді летальний наслідок, виникають рідко. Механізм розвитку даного синдрому невідомий. Пацієнтам, у яких розвинулася жовтяниця або значне підвищення печінкових ферментів на тлі прийому інгібітору АПФ, необхідно припинити його застосування та пройти відповідне медичне обстеження і отримати лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія.

Серед пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозами, під час терапії імуносупресорами, алопуринолом або прокаїнамідом або при поєднанні цих обтяжуючих факторів, особливо на тлі існуючого порушення функції нирок. Іноді у вищезазначених пацієнтів можуть розвиватися серйозні інфекції, які у поодиноких випадках не відповідають на інтенсивну антибіотикотерапію. Якщо периндоприл призначати таким пацієнтам, рекомендовано періодично контролювати кількість лейкоцитів крові та пацієнти мають знати, що необхідно сповіщати про будь-який прояв інфекційного захворювання (біль у горлі, пропасницю).

#### Расовий фактор.

Інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, периндоприл менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас. Що, можливо,

пояснюється низьким рівнем реніну у крові пацієнтів з артеріальною гіпертензією з популяції афро-американців.

### Кашель.

Повідомлялося про виникнення кашлю на тлі терапії інгібіторами АПФ.

За характеристиками кашель є непродуктивним, стійким та припиняється після відміни лікарського засобу. Кашель, спричинений прийомом інгібіторів АПФ, потрібно враховувати під час проведення диференційного діагнозу кашлю.

### Хірургічне втручання/анестезія.

Лікарський засіб може блокувати вторинне утворення ангіотензину II у відповідь на компенсаторне вивільнення реніну у пацієнтів при хірургічному втручанні або під час проведення анестезії лікарськими засобами, що спричиняють гіпотензію. Лікарський засіб слід відмінити за один день до хірургічного втручання. У разі виникнення артеріальної гіпотензії, якщо вважається, що вона спричинена зазначеним механізмом, стан хворого можна нормалізувати шляхом збільшення об'єму циркулюючої крові.

### Гіперкаліємія.

У деяких пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік (понад 70 років), цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, триамтерену або амілориду), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм, або інших лікарських засобів, які спричиняють підвищення концентрації калію в сироватці крові (наприклад гепарину). Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо пацієнтам із порушенням функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозну, іноді летальну аритмію. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доречним, їх слід застосовувати з обережністю та з частим моніторингом рівня калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Пацієнти, хворі на цукровий діабет.

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які приймають пероральні цукрознижувальні засоби або отримують інсулін, необхідно ретельно контролювати рівень глікемії протягом першого місяця терапії інгібіторами АПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Літій.

Одночасне застосування літію та периндоприлу зазвичай не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Калійзберігаючі лікарські засоби, харчові добавки, що містять калій або замінники солі з калієм.

Одночасне застосування периндоприлу з калійзберігаючими лікарськими засобами або харчовими добавками, що містять калій, не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Наявні повідомлення щодо виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, інсульту, гіперкаліємії та порушення функції нирок (у т.ч. гострої ниркової недостатності), особливо при одночасному прийомі лікарських засобів, що впливають на РААС. Комбінація інгібітору АПФ (іАПФ) з блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА) або з аліскіреном, враховуючи подвійну блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, не рекомендована.

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, або з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) одночасне застосування з аліскіреном протипоказане (див розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить 59,0/118,0 мг лактози моногідрату. З обережністю застосовувати хворим на цукровий діабет. Пацієнтам з рідкою спадковою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози-галактози, недостатністю лактази Лаппа не рекомендується приймати периндоприлу трет-бутиламін.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність. Застосування інгібіторів АПФ протипоказане у період вагітності (див. розділ «Протипоказання»). Лікарський засіб не можна застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування підтверджується вагітність, застосування лікарського засобу необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Епідеміологічні дані щодо ризику виникнення тератогенного ефекту внаслідок прийому інгібіторів АПФ під час I триместру вагітності не остаточні, тому незначного підвищення ризику не можна виключати. Відомо, що прийом інгібіторів АПФ під час II та III триместрів вагітності призводить до фетотоксичності та неонатальної токсичності.

Якщо жінка приймала інгібітор АПФ під час II триместру вагітності, дитині рекомендовано провести ультразвукове дослідження функції нирок та кісток черепа. Новонароджені, матері яких приймали інгібітори АПФ у період вагітності, мають знаходитися під ретельним наглядом через можливість виникнення артеріальної гіпотензії.

Годування груддю. Не рекомендується застосування периндоприлу трет-бутиламину у період годування груддю у зв'язку з відсутністю даних щодо його проникнення у грудне молоко. У період годування груддю бажано призначити альтернативне лікування із більш дослідженим профілем безпеки, особливо у період годування новонародженого або недоношеного немовляти.

Фертильність. Вплив на репродуктивну здатність або фертильність відсутній.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Периндоприлу трет-бутиламін не проявляє прямого впливу на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Але у деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або при одночасному застосуванні з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами. Як результат, здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами може бути зниженою.

**Спосіб застосування та дози.**

Для перорального застосування.

Таблетки Периндопрес® по 4 мг та по 8 мг можна ділити навпіл для досягнення дози 2 мг та 4 мг.

Таблетки рекомендовано приймати 1 раз на добу вранці перед їдою.

Дозу підбирати індивідуально, залежно від показників артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

**Артеріальна гіпертензія.**

Периндоприлу трет-бутиламін можна призначати як монотерапію або у комбінації з лікарськими засобами інших класів антигіпертензивних засобів.

Рекомендована початкова доза становить 4 мг 1 раз на добу вранці.

Пацієнти з високою активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (особливо пацієнти з реноваскулярною гіпертензією, порушенням водно-електролітного балансу, серцевою декомпенсацією або тяжкою гіпертензією) можуть зазнати надмірного зниження артеріального тиску після прийому першої дози. Таким пацієнтам рекомендується розпочинати лікування з дози 2 мг та початок терапії проводити під наглядом лікаря.

Дозу можна підвищити до 8 мг 1 раз на добу через 1 місяць лікування.

На початку застосування периндоприлу трет-бутиламіну можливе виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії; це ймовірніше у пацієнтів, які одночасно приймають діуретики. Таким пацієнтам розпочинати лікування периндоприлом слід з обережністю, оскільки у них може бути дефіцит води та/або солі.

Якщо це можливо, слід припинити прийом діуретика за 2-3 дні до початку терапії периндоприлу трет-бутиламіном (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією, яким не можна припинити застосування діуретиків, лікування слід розпочинати з дози 2 мг. У таких пацієнтів слід контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові. Подальше підвищення дози периндоприлу трет-бутиламіну слід здійснювати залежно від показників артеріального тиску. У разі необхідності терапію діуретиком можна відновити.



Пацієнтам літнього віку лікування слід розпочинати з дози 2 мг, яка може бути підвищена до 4 мг через 1 місяць лікування, а потім, у разі необхідності, до 8 мг з урахуванням функції нирок (див. таблицю 1).

#### Серцева недостатність.

Пацієнтам із серцевою недостатністю, яким периндоприлу трет-бутиламін зазвичай слід призначати одночасно з діуретиком, що виводить калій, та/або дигоксином, та/або  $\beta$ -блокатором, лікування рекомендовано розпочинати під ретельним медичним наглядом та з початкової дози 2 мг, яку слід приймати вранці. Через 2 тижні за умови доброї переносимості дозу підвищувати до 4 мг 1 раз на добу. Дозу підбирати індивідуально, залежно від клінічного стану пацієнта.

Пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю та іншим пацієнтам з групи високого ризику (пацієнти із порушенням функції нирок та тенденцією до порушень рівня електролітів, пацієнти, які отримують одночасну терапію діуретиками та/або вазодилататорами) лікування слід розпочинати під ретельним медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів з високим ризиком виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії, а саме – пацієнтів з дефіцитом електролітів, з гіпонатріємією або без неї, пацієнтів із гіповолемією або тих, хто отримував інтенсивну терапію діуретиками, слід провести корекцію вищезазначених станів, якщо можливо, до призначення лікарського засобу. Артеріальний тиск, функцію нирок та рівень калію у сироватці крові потрібно ретельно контролювати як до, так і під час лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями.

Рекомендована початкова доза становить 2 мг ( $\frac{1}{2}$  таблетки лікарського засобу Періндопрес<sup>®</sup> 4 мг) 1 раз на добу вранці. Після 2 тижнів лікування дозу збільшувати до 4 мг (1 таблетка лікарського засобу Періндопрес<sup>®</sup> 4 мг) 1 раз на добу вранці.

Якщо після 2 тижнів лікування лікарським засобом Періндопрес<sup>®</sup> 4 мг пацієнт потребує додаткового контролю артеріального тиску, можна призначити індапамід у дозі 1 таблетка на добу. Лікування можна розпочинати будь-коли у термін від 2 тижнів до кількох років після первинного інсульту.

#### Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документально підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця.

Лікування розпочинати з лікарського засобу Періндопрес® 4 мг (1 таблетка на добу вранці). Через 2 тижні за умови доброї переносимості та з урахуванням функції нирок дозу слід підвищувати до 8 мг.

Пацієнтам літнього віку лікування слід розпочинати з дози 2 мг (½ таблетки лікарського засобу Періндопрес® 4 мг) 1 раз на добу вранці; через тиждень дозу підвищувати до 4 мг (1 таблетка лікарського засобу Періндопрес® 4 мг); через 2 тижні з урахуванням функції нирок дозу підвищувати до 8 мг (Періндопрес® 8 мг, 1 таблетка на добу) (див. Таблицю 1). Підвищення дози можливе тільки за умови доброї переносимості попередньої дози.

#### Особливі групи пацієнтів.

Дозування для пацієнтів із нирковою недостатністю має базуватися на кліренсі креатиніну, як зазначено у таблиці 1.

Таблиця 1.

#### Підбір доз при нирковій недостатності

| Кліренс креатиніну (мл/хв)                            | Рекомендоване дозування        |
|---|--------------------------------|
| $Cl_{CR} \geq 60$                                     | 4 мг на добу                   |
| $30 < Cl_{CR} < 60$                                   | 2 мг на добу                   |
| $15 < Cl_{CR} < 30$                                   | 2 мг через добу                |
| Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі <sup>1</sup> |                                |
| $Cl_{CR} < 15$  | 2 мг у день проведення діалізу |

<sup>1</sup>Діалізний кліренс периндоприлату 70 мл/хв. Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, дозу слід приймати після проведення гемодіалізу.

#### Пацієнти з печінковою недостатністю.

Пацієнти з печінковою недостатністю не потребують підбору дози лікарського засобу (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

#### Діти.

Ефективність та безпеку застосування дітям не вивчали, тому периндоприлу трет-бутиламін призначати дітям не рекомендується.

### ***Передозування.***

Інформації про передозування периндоприлу недостатньо. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть бути такими: артеріальна гіпотензія, циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, пальпітація, брадикардія, запаморочення, тривожність, кашель тощо.

При передозуванні рекомендується внутрішньовенне введення розчину натрію хлориду 0,9 % (9 мг/мл). У разі виникнення артеріальної гіпотензії пацієнту необхідно надати горизонтального положення з низьким узголів'ям. У разі можливості слід забезпечити пацієнту інфузії ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. Периндоприл можна видалити із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). У разі виникнення резистентної до лікування брадикардії показане застосування штучного водія ритму. Необхідно встановити постійний моніторинг за основними показниками життєдіяльності, концентрацією електролітів та креатиніну у сироватці крові.

### ***Побічні реакції.***

Профіль безпеки периндоприлу відповідає профілю безпеки інгібіторів АПФ.

Найчастішими побічними реакціями, які спостерігалися під час застосування периндоприлу у ході клінічних досліджень, є: запаморочення, головний біль, парестезії, вертиго, порушення зору, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія, кашель, задишка, біль у животі, запор, діарея, спотворення смаку (дисгевзія), диспепсія, нудота, блювання, свербіж, шкірні висипання, судоми м'язів, астенія.

При застосуванні периндоприлу під час клінічних досліджень та в післяреєстраційний період спостерігалися побічні ефекти, зазначені нижче, з такою частотою виникнення: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не можна визначити згідно з наявною інформацією).

| MedDRA   | Побічні реакції  | Частота    |
|--|--|------------|
| Класи систем органів   |  |            |
| З боку органів зору  | Порушення зору   | Часто      |
| З боку органів слуху та вестибулярного апарату                       | Дзвін у вухах  | Часто      |
| З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння | Кашель   | Часто      |
|  | Задишка  | Часто      |
|  | Бронхоспазм  | Нечасто    |
|  | Еозинофільна пневмонія   | Дуже рідко |
|  | Риніт  | Дуже рідко |
| З боку шлунково-кишкового тракту                                     | Біль у животі  | Часто      |
|  | Запор  | Часто      |
|  | Діарея   | Часто      |
|  | Спотворення смаку (дисгевзія)  | Часто      |
|  | Диспепсія  | Часто      |
|  | Нудота   | Часто      |
|  | Блювання   | Часто      |
|  | Сухість у роті   | Нечасто    |
|  | Панкреатит   | Дуже рідко |
| З боку печінки і жовчовивідних шляхів                                | Цитолітичний або холестатичний гепатит (див. розділ «Особливості застосування»)  | Дуже рідко |
| З боку нирок та сечовидільної системи                                | Ниркова недостатність  | Нечасто    |
|  | Гостра ниркова недостатність   | Дуже рідко |
| З боку обміну речовин, метаболізму                                   | Гіпоглікемія (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») | Нечасто    |
|  | Гіперкаліємія, яка зникає після відміни лікарського засобу (див. розділ «Особливості застосування»)                        | Нечасто    |
|  | Гіпонатріємія  | Нечасто    |
| З боку нервової системи  | Запаморочення  | Часто      |
|  | Головний біль  | Часто      |
|  | Парестезія   | Часто      |
|  | Вертиго  | Часто      |

|                                       |   |            |
|---------------------------------------|---|------------|
|                                       | Сонливість  | Нечасто    |
|                                       | Непритомність   | Нечасто    |
|                                       | Сплутаність свідомості  | Дуже рідко |
| З боку психіки                        | Зміни настрою   | Нечасто    |
|                                       | Порушення сну   | Нечасто    |
| З боку серця                          | Пальпітація   | Нечасто    |
|                                       | Тахікардія  | Нечасто    |
|                                       | Стенокардія (див. розділ «Особливості застосування»)  | Дуже рідко |
|                                       | Аритмія   | Дуже рідко |
|                                       | Інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з високим ризиком (див. розділ «Особливості застосування») | Дуже рідко |
| З боку судинної системи               | Гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми)  | Часто      |
|                                       | Васкуліт  | Нечасто    |
|                                       | Інсульт може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з високим ризиком (див. розділ «Особливості застосування»)          | Дуже рідко |
| З боку крові та лімфатичної системи   | Еозинофілія   | Нечасто    |
|                                       | Агранулоцитоз або панцитопенія  | Дуже рідко |
|                                       | Зниження рівня гемоглобіну та гематокриту   | Дуже рідко |
|                                       | Лейкопенія/нейтропенія  | Дуже рідко |
|                                       | Гемолітична анемія у пацієнтів з уродженою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (див. розділ «Особливості застосування»)                         | Дуже рідко |
|                                       | Тромбоцитопенія   | Дуже рідко |
| З боку імунної системи                | Реакції гіперчутливості, включаючи анафілактоїдні реакції (див. розділ «Особливості застосування»)  | Нечасто    |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Свербіж   | Часто      |
|                                       | Шкірні висипання  | Часто      |
|                                       | Кропив'янка (див. розділ «Особливості застосування»)  | Нечасто    |

|   |  |            |
|---|--|------------|
|   | Ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування») | Нечасто    |
|   | Реакції фоточутливості   | Нечасто    |
|   | Пемфігоїд  | Нечасто    |
|   | Гіпергідроз  | Нечасто    |
|   | Мультиформна еритема   | Дуже рідко |
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини     | Судоми м'язів  | Часто      |
|   | Артралгія  | Нечасто    |
|   | Міалгія  | Нечасто    |
| З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз | Еректильна дисфункція  | Нечасто    |
| Загальні розлади  | Астенія  | Часто      |
|   | Біль у грудній клітці  | Нечасто    |
|   | Нездужання   | Нечасто    |
|   | Периферичні набряки  | Нечасто    |
|   | Гіпертермія  | Нечасто    |
| Лабораторні показники                                   | Підвищення рівня сечовини у крові  | Нечасто    |
|   | Підвищення креатиніну у плазмі крові   | Нечасто    |
|   | Підвищення рівня білірубіну у плазмі крові   | Рідко      |
|   | Підвищення рівня печінкових ферментів  | Рідко      |
| Ушкодження, отруєння та ускладнення прийому             | Падіння  | Нечасто    |

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу важливо. Це дасть змогу продовжувати моніторинг співвідношення

користь/ризик. Медичним працівникам було рекомендовано повідомляти про підозрювані побічні реакції через національні системи повідомлень.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

Таблетки по 4 мг або по 8 мг. По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 контурні чарункові упаковки в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

**ПЕРИНДОПРЕС®****(PERINDOPRES)****Состав:**

*действующее вещество:* периндоприл;

1 таблетка содержит 4 мг или 8 мг периндоприла трет-бутиламина, что соответствует

3,338 мг или 6,676 мг периндоприла;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; кремния диоксид коллоидный гидрофобный; магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

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

**Фармакотерапевтическая**

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

**Фармакологические свойства.****Фармакодинамика.**

Периндоприл – ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензинпревращающий фермент – АПФ). Преобразовательный фермент, или киназа – это экзопептидаза, которая делает возможным превращение ангиотензина I в сосудосуживающий ангиотензин II, а также вызывает распад



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

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

#### Артериальная гипертензия.

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

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

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

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

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

В случае прекращения применения периндоприла эффекта отмены не возникает.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Клинические исследования доказали, что периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами. Он улучшает эластичность крупных

артерий и уменьшает соотношение толщины стенки к просвету сосуда для малых артерий.

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

#### Сердечная недостаточность.

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

Исследование с участием пациентов с сердечной недостаточностью продемонстрировали:

- уменьшение давления наполнения правого и левого желудочков;
- снижение системного периферического сопротивления;
- увеличение сердечного индекса и улучшения сердечного выброса;
- увеличение регионального кровотока в мышцах миокарда.

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

#### *Фармакокинетика.*

##### Абсорбция.

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

Периндоприл является пролекарством. 27 % общего количества, принятого периндоприла определяется в крови в виде активного метаболита – периндоприлата. Кроме активного метаболита – периндоприлата, лекарственное средство образует 5 метаболитов, которые являются неактивными. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема.

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

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

#### Распределение.

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

#### Выведение.

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

#### Особые группы пациентов.

Выведение периндоприлата замедляется у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью. Рекомендуется подбирать дозу для пациентов с почечной недостаточностью, учитывая степень недостаточности (клиренса креатинина).

#### Диализный клиренс периндоприлата – 70 мл/мин.

Кинетика периндоприла изменяется у больных циррозом печени: печеночный клиренс периндоприла уменьшается вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата не уменьшается. Следовательно, таким больным не нужно корректировать дозу.

#### **Клинические характеристики.**

**Показания.**

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

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

**Противопоказания.**

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

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

*Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию.*

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

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

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

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

*Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид), соли калия.* Возможно возникновение гиперкалиемии (в т.ч. летальной), особенно у пациентов с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемический эффект). Вышеупомянутые лекарственные средства не рекомендованы для одновременного применения с периндоприлом (см. раздел «Особенности применения»). Однако, если одновременное назначение вышеупомянутых веществ необходимо, их следует применять с осторожностью и проводить частый мониторинг калия плазмы крови.

*Литий.* При применении ингибиторов АПФ с препаратами лития возможно обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и, соответственно, повышение риска его токсического действия. Не

рекомендуется применять периндоприл с препаратами лития. В случае доказанной необходимости такого назначения обязательно тщательно контролировать уровень лития в плазме крови (см. раздел «Особенности применения»).

Одновременное применение, что требует особого внимания.

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

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

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

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

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

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

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

12,5 мг до 50 мг в сутки с низкими дозами ингибитора АПФ необходимо иметь в виду, что:

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

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

Одновременное применение, что требует некоторого внимания.

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

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

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

*Симпатомиметики* могут ослаблять гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

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

### ***Особенности применения.***

#### Стабильная ишемическая болезнь сердца.

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

#### Артериальная гипотензия.

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



сердца или цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение артериального давления может вызвать инфаркт миокарда или инсульт.

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

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

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

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

#### Почечная недостаточность.

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

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

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки при применении ингибиторов АПФ наблюдалось увеличение уровней мочевины и креатинина в сыворотке

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

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

#### Пациенты, находящиеся на гемодиализе.

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

#### Пациенты после трансплантации почки.

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

#### Гиперчувствительность/ангионевротический отек.

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

правило, улучшается без лечения. Назначение антигистаминных лекарственных средств может быть полезным для уменьшения симптомов.

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

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

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

#### Анафилактоидные реакции во время плазмафереза липопропротеидов низкой плотности (ЛПНП).

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

#### Анафилактоидные реакции во время десенсибилизирующей терапии.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время десенсибилизирующего лечения лекарственными средствами, которые содержат пчелиный яд, могут возникать анафилактоидные реакции. Этих

реакций можно избежать при временном прекращении применения ингибитора АПФ, но реакции могут возникнуть вновь при неосторожном проведении провокационных проб.

#### Печеночная недостаточность.

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

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

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

#### Расовый фактор.

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

#### Кашель.

Сообщалось о возникновении кашля на фоне терапии ингибиторами АПФ. По характеристикам кашель является непродуктивным, стойким и прекращается после отмены лекарственного

средства. Кашель, вызванный приемом ингибиторов АПФ, нужно учитывать при проведении дифференциального диагноза кашля.

#### Хирургическое вмешательство/анестезия.

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

#### Гиперкалиемия.

У некоторых пациентов на фоне приема ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, отмечалось увеличение концентрации калия в сыворотке крови. К факторам риска возникновения гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, нарушение функции почек, возраст (больше 70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные состояния, такие как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), пищевых добавок, содержащих калий, или его соли с калием, или других лекарственных средств, которые вызывают повышение концентрации калия в сыворотке крови (например гепарина). Применение пищевых добавок, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков или заменителей соли с калием, особенно пациентам с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может причинить серьезную, иногда летальную аритмию. Если одновременное применение периндоприла и любого из вышеупомянутых веществ считается уместным, их следует применять с осторожностью и с частым мониторингом уровня калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Пациенты с сахарным диабетом.

Пациентам с сахарным диабетом, принимающим пероральные сахароснижающие средства или получают инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень гликемии в течение первого месяца

терапии ингибиторами АПФ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Литий.

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

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

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

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

Есть сведения о возникновении артериальной гипотензии, обморока, инсульта, гиперкалиемии и нарушении функции почек (в т.ч. острой почечной недостаточности), особенно при одновременном приеме лекарственных средств, влияющих на РААС. Комбинация ингибитора АПФ (иАПФ) с блокиратором рецепторов ангиотензина II (БРА) или алискиреном, учитывая двойную блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, не рекомендуется.

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

#### Вспомогательные вещества.

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

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

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

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

Если женщина принимала ингибитор АПФ во время II триместра беременности, ребенку рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и костей черепа. Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ в период беременности, должны находиться под тщательным наблюдением из-за возможности возникновения артериальной гипотензии.

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

Фертильность. Влияние на репродуктивную способность или фертильность отсутствует.

Способность влиять на скорость реакций при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Периндоприла трет-бутиламин не проявляет прямого влияния на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами. Но у некоторых пациентов могут возникать

индивидуальные реакции, связанные со снижением артериального давления, особенно в начале лечения или при одновременном применении с другими антигипертензивными лекарственными средствами. Как результат, способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами может быть снижена.

### ***Способ применения и дозы.***

Для перорального применения.

Таблетки Периндопрес<sup>®</sup> по 4 мг и 8 мг можно делить пополам для достижения дозы 2 мг и

4 мг.

Таблетки рекомендуется принимать 1 раз в сутки утром перед едой.

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

#### Артериальная гипертензия.

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

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

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

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

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



Если это возможно, следует прекратить прием диуретиков за 2-3 дня до начала терапии периндоприла трет-бутиламином (см. раздел «Особенности применения»).

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

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

#### Сердечная недостаточность.

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

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

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

Профилактика возникновения повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Рекомендованная начальная доза составляет 2 мг (½ таблетки лекарственного средства Периндопрес<sup>®</sup> 4 мг) 1 раз в сутки утром. После 2 недель лечения дозу увеличивать до 4 мг (1 таблетка Периндопрес<sup>®</sup> 4 мг) 1 раз в сутки утром.

Если после 2 недель лечения лекарственным средством Периндопрес<sup>®</sup> 4 мг пациент нуждается в дополнительном контроле артериального давления, можно назначить индапамид в дозе 1 таблетка в сутки. Лечение можно начинать в любое время в срок от 2 недель до нескольких лет после первичного инсульта.

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

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

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

Особые группы пациентов.

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

Таблица 1.

Подбор доз при почечной недостаточности

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

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

#### Пациенты с печеночной недостаточностью.

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

#### *Дети.*

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

#### ***Передозировка.***

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

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

### **Побочные реакции.**

Профиль безопасности периндоприла соответствует профилю безопасности ингибиторов АПФ.

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

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

Таблица 2.

| MedDRA<br>Классы систем органов  | Побочные реакции             | Частота     |
|--|------------------------------|-------------|
| Со стороны органов зрения  | Нарушение зрения             | Часто       |
| Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата                     | Звон в ушах                  | Часто       |
| Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения | Кашель                       | Часто       |
|  | Одышка                       | Часто       |
|  | Бронхоспазм                  | Нечасто     |
|  | Эозинофильная пневмония      | Очень редко |
|  | Ринит                        | Очень редко |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта                                  | Боль в животе                | Часто       |
|  | Запор                        | Часто       |
|  | Диарея                       | Часто       |
|  | Извращение вкуса (дисгевзия) | Часто       |
|  | Диспепсия                    | Часто       |
|  | Тошнота                      | Часто       |
|  | Рвота                        | Часто       |

|  |  |             |
|--|--|-------------|
|  | Сухость во рту   | Нечасто     |
|  | Панкреатит   | Очень редко |
| Со стороны печени и желчевыводящих путей     | Цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел «Особенности применения»)   | Очень редко |
| Со стороны почек и мочевыделительной системы | Почечная недостаточность   | Нечасто     |
|  | Острая почечная недостаточность  | Очень редко |
| Со стороны обмена веществ, метаболизма       | Гипогликемия (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)                    | Нечасто     |
|  | Гиперкалиемия, которая исчезает после отмены лекарственного средства (см. раздел «Особенности применения»)   | Нечасто     |
|  | Гипонатриемия  | Нечасто     |
| Со стороны нервной системы                   | Головокружение   | Часто       |
|  | Головная боль  | Часто       |
|  | Парестезия   | Часто       |
|  | Вертиго  | Часто       |
|  | Сонливость   | Нечасто     |
|  | Потеря сознания  | Нечасто     |
|  | Спутанность сознания   | Очень редко |
| Со стороны психики                           | Изменения настроения   | Нечасто     |
|  | Нарушение сна  | Нечасто     |
| Со стороны сердца                            | Пальпитация  | Нечасто     |
|  | Тахикардия   | Нечасто     |
|  | Стенокардия (см. раздел «Особенности применения»)  | Очень редко |
|  | Аритмия  | Очень редко |
|  | Инфаркт миокарда может возникать вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов с высоким риском (см. раздел «Особенности применения») | Очень редко |
| Со стороны сосудистой системы                | Гипотензия (и связанные с ней симптомы)  | Часто       |
|  | Васкулит   | Нечасто     |

|   |   |             |
|---|---|-------------|
|   | Инсульт может возникать вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов с высоким риском (см. раздел «Особенности применения») | Очень редко |
| Со стороны крови и лимфатической системы                        | Эозинофилия   | Нечасто     |
|   | Агранулоцитоз или панцитопения  | Очень редко |
|   | Снижение уровня гемоглобина и гематокрита   | Очень редко |
|   | Лейкопения/нейтропения  | Очень редко |
|   | Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. раздел «Особенности применения»)               | Очень редко |
|   | Тромбоцитопения   | Очень редко |
| Со стороны иммунной системы                                     | Реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции (см. раздел «Особенности применения»)   | Нечасто     |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки                           | Зуд   | Часто       |
|   | Кожные высыпания  | Часто       |
|   | Крапивница (см. раздел «Особенности применения»)  | Нечасто     |
|   | Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел «Особенности применения»)     | Нечасто     |
|   | Реакции фоточувствительности  | Нечасто     |
|   | Пемфигоид   | Нечасто     |
|   | Гипергидроз   | Нечасто     |
|   | Мультиформная эритема   | Очень редко |
| Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани | Судороги мышц   | Часто       |
|   | Артралгия   | Нечасто     |
|   | Миалгия   | Нечасто     |

|  |  |         |
|--|--|---------|
| Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез | Эректильная дисфункция                     | Нечасто |
| Общие нарушения  | Астения                                    | Часто   |
|  | Боль в грудной клетке                      | Нечасто |
|  | Недомогание                                | Нечасто |
|  | Периферические отеки                       | Нечасто |
|  | Гипертермия                                | Нечасто |
| Лабораторные показатели                                    | Повышение уровня мочевины в крови          | Нечасто |
|  | Повышение креатинина в плазме крови        | Нечасто |
|  | Повышение уровня билирубина в плазме крови | Редко   |
|  | Повышение уровня печеночных ферментов      | Редко   |
| Повреждения, отравления и осложнения приема                | Падение                                    | Нечасто |

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

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

**Срок годности.** 2 года.

**Условия хранения.**

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

**Упаковка.**

Таблетки по 4 мг или по 8 мг. По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 3 контурные ячейковые упаковки в пачке.



**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

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

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