

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Перинева, 2 мг, таблетки

Перинева, 4 мг, таблетки

Перинева, 8 мг, таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: периндоприла эрбумин.

Перинева, 2 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2 мг периндоприла эрбумина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 31,79 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Перинева, 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 4 мг периндоприла эрбумина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 63,58 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Перинева, 8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 8 мг периндоприла эрбумина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 127,16 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Перинева, 2 мг, таблетки

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с фаской.

Перинева, 4 мг, таблетки

Овальные, слегка двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с фаской, с риской на одной стороне. Риски не предназначена для разламывания таблетки.

Перинева, 8 мг, таблетки

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с фаской, с риской на одной стороне. Риски не предназначена для разламывания таблетки.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

Препарат Перинева показан к применению у взрослых.

- Артериальная гипертензия.
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН).
- Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу.
- Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС): снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС.

### 4.2. Режим дозирования и способ применения

#### Режим дозирования

При выборе дозы следует учитывать особенности клинической ситуации (см. раздел 4.4.) и степень снижения артериального давления (АД) на фоне проводимой терапии.

#### *Артериальная гипертензия*

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

Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг один раз в сутки.

*У пациентов с выраженной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (особенно при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и (или) снижении содержания электролитов в плазме крови, декомпенсации ХСН или тяжелой степени артериальной гипертензии) после приема первой дозы препарата может развиваться выраженное снижение АД. В начале терапии такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Рекомендуемая начальная доза для таких пациентов составляет 2 мг один раз в сутки.*

В случае необходимости через месяц после начала терапии можно увеличить дозу препарата до 8 мг один раз в сутки.

В начале терапии препаратом Перинева может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия. У пациентов, одновременно получающих диуретики, риск развития артериальной гипотензии выше в связи с возможной гиповолемией и снижением содержания электролитов в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Перинева у данной группы пациентов. Рекомендуется по

возможности прекратить прием диуретиков за 2–3 дня до предполагаемого начала терапии препаратом Перинева (см. раздел 4.4.).

При невозможности отменить диуретики начальная доза препарата Перинева должна составлять 2 мг в сутки. При этом необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. В дальнейшем, в случае необходимости, доза препарата может быть увеличена. При необходимости прием диуретиков можно возобновить.

*У пациентов пожилого возраста* лечение следует начинать с дозы 2 мг в сутки. При необходимости через месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 4 мг в сутки, а затем до максимальной дозы – 8 мг в сутки с учетом состояния функции почек (см. Таблицу 1).

#### *Хроническая сердечная недостаточность*

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

*У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью*, а также у пациентов из группы риска (пациенты с нарушением функции почек и тенденцией к нарушению водно-электролитного баланса, пациенты, одновременно получающие диуретики и (или) сосудорасширяющие лекарственные препараты) лечение должно быть начато под тщательным медицинским наблюдением (см. раздел 4.4.).

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

#### *Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом)*

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе терапию периндоприлом следует начинать с суточной 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 время (от двух недель до нескольких лет) после перенесенного инсульта.

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

У пациентов со стабильным течением ИБС терапию периндоприлом следует начинать с дозы 4 мг один раз в сутки.

Через 2 недели лечения при хорошей переносимости препарата и с учетом состояния функции почек доза может быть увеличена до 8 мг один раз в сутки.

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

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

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

Таблица 1. Доза препарата Перинева при почечной недостаточности

<b>КК (мл/мин)</b>	<b>Рекомендуемая доза</b>
более или равен 60	4 мг в сутки
более или равен 30, но менее 60	2 мг в сутки
более или равен 15, но менее 30	2 мг через день
менее 15, пациенты на гемодиализе*	2 мг в день диализа

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

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Пациентам с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.4., 5.2.).

#### Дети

Препарат Перинева не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет, так как отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения периндоприла у пациентов данной возрастной группы.

#### Способ применения

Внутри, один раз в сутки, предпочтительно утром, перед приемом пищи, запивая стаканом воды.

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к периндоприлу, другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ.
- Выраженный двусторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии единственной функционирующей почки.
- Одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и (или) с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) (см. разделы 4.5., 5.1.).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Одновременное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.4., 4.5.).
- Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями.
- Беременность и лактация (см. раздел 4.6.).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или наличие только одной функционирующей почки, почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), терапия иммуносупрессорами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК) (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, ХСН IV функционального класса по классификации NYHA, одновременное

применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли, препаратов лития, алискирена (препаратов, содержащих алискирен) у пациентов без сахарного диабета или нарушений функции почек, АРА II у пациентов без диабетической нефропатии, гиперкалиемия, хирургическое вмешательство/общая анестезия, гемодиализ с применением высокопоточных мембран, десенсибилизирующая терапия, аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), состояние после трансплантации почки, аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), применение у пациентов негроидной расы.

### Особые указания

#### *Стабильная ИБС*

При развитии любого эпизода нестабильной стенокардии в течение первого месяца терапии препаратом Перинева следует оценить соотношение «польза – риск» для решения вопроса о продолжении терапии.

#### *Артериальная гипотензия*

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск выраженного снижения АД повышен у пациентов со сниженным 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 (см. разделы 4.5., 4.8.). 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 Перинева (см. разделы 4.2., 4.8.).

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

У некоторых пациентов с ХСН и нормальным или сниженным АД препарат Перинева 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/ГОКМП*

Препарат Перинева, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (аортальный стеноз, ГОКМП), а также пациентам со стенозом митрального клапана.

#### *Нарушение функции почек*

Пациентам с почечной недостаточностью ( $КК < 60$  мл/мин) начальную дозу препарата Перинева выбирают в зависимости от значения  $КК$  (см. раздел 4.2.) и затем в зависимости от терапевтического эффекта. Для таких пациентов необходим регулярный контроль концентрации креатинина и содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.8.).

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 (ОПН), 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 концентраций 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 концентрации креатинина в сыворотке крови на протяжении первых нескольких недель терапии.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без указания на наличие предшествующего заболевания сосудов почек могут повышаться концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном применении диуретических средств. Данные изменения обычно выражены незначительно и носят обратимый характер.

Вероятность развития этих нарушений выше у пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. В таких случаях может потребоваться отмена или уменьшение дозы периндоприла и (или) диуретика.

#### *Гемодиализ*

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопоточных 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 (см. раздел 4.3.).

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.

#### *Гиперчувствительность, 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 (см. раздел 4.8.). При появлении симптомов прием препарата Перинева должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов требуется неотложная терапия, в том числе подкожное введение эпинефрина (адреналина) и (или) обеспечение проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при применении препаратов этой группы (см. раздел 4.3.).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе, как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальной активности С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве.

Симптомы исчезали после отмены терапии ингибиторами АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника (см. раздел 4.8.).

*Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан и сакубитрил*

Совместное применение периндоприла с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан и сакубитрил, противопоказано, так как возрастает риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.3.). Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан и 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 (см. разделы 4.3., 4.5.).

При одновременном приеме ингибиторов АПФ с другими ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.5.). У пациентов, получающих периндоприл, перед началом лечения ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрилом) необходимо провести тщательную оценку соотношения «польза – риск».

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

Совместное применение ингибитора АПФ и ингибитора mTOR (например, темсиролимуса, сиролимуса, эверолимуса) может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка, сопровождающегося или не сопровождающегося нарушением функции дыхания) (см. раздел 4.5.).

### *Анафилактикоидные реакции при проведении афереза ЛПНП*

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

### *Анафилактикоидные реакции при проведении десенсибилизации*

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактикоидных реакций у пациентов, получающих терапию ингибиторами 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 развиваться вновь.

### *Нарушение функции печени*

В редких случаях на фоне применения ингибиторов АПФ наблюдался синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов в плазме крови на фоне применения ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата (см. раздел 4.8.), пациент должен находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

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

На фоне применения 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 следуют применять препарат Перинева 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 препарата Перинева таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

### *Этнические различия*

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высокий. Как и другие ингибиторы АПФ, препарат Перинева 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 ингибиторами АПФ может возникать упорный сухой кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

#### *Хирургическое вмешательство, общая анестезия*

У пациентов, которым планируется проведение хирургического вмешательства или применение средств для анестезии, вызывающих артериальную гипотензию, применение периндоприла может блокировать образование ангиотензина II на фоне компенсаторного высвобождения ренина. Лечение периндоприлом следует прекратить за сутки до операции. При развитии артериальной гипотензии по указанному механизму следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК.

#### *Гиперкалиемия*

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе и периндоприлом. Факторами риска развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в сыворотке крови (например, гепарин, ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)). Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием препарата Перинева и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5.).

#### *Сахарный диабет*

При применении периндоприла у пациентов с сахарным диабетом, получающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии ингибитором АПФ необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. раздел 4.5.).

#### *Препараты лития*

Одновременное применение препарата Перинева и препаратов лития не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

#### *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 (см. раздел 4.5.).

#### *Двойная блокада РААС*

Есть данные, свидетельствующие о том, что совместное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая ОПН). Таким образом, двойная блокада РААС путем совместного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована (см. разделы 4.5., 5.1.).

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 АД. Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел 4.3.).

#### *Первичный гиперальдостеронизм*

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не восприимчивы к гипотензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Поэтому применение препарата Перинева у этой группы пациентов не рекомендуется.

#### Вспомогательные вещества

##### *Лактозы моногидрат*

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных реакций (НР), как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая ОПН), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы 4.3., 4.4., 5.1.).

#### Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые препараты могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен и препараты, содержащие алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, препараты, содержащие триметоприм, в том числе, содержащие фиксированную комбинацию сульфаметоксазола и триметоприма (ко-тримоксазол). Сочетание этих препаратов повышает риск развития гиперкалиемии.

#### Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3.)

##### *Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен*

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 АРА II*

Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.3.).

##### *Экстракорпоральные методы лечения*

Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием некоторых высокопоточных мембран (например, полиакрилонитриловые мембраны), и аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3.). 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 и сакубитрил*

Совместное применение периндоприла с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан и сакубитрил, противопоказано, так как подавление неприлизина одновременно с применением ингибитора АПФ может увеличить риск развития ангионевротического отека. Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан и сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан и сакубитрил (см. разделы 4.3., 4.4.).

Совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4.)

*Алискирен и 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 АРА II*

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая ОПН) 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 в крови и АД.

*Эстрамустин*

Совместное применение может привести к повышению риска развития НР, таких как ангионевротический отек.

*Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)*

При одновременном применении с ко-тримоксазолом (сульфаметоксазол + триметоприм) может повышаться риск развития гиперкалиемии (см. раздел 4.4.).

*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 (см. раздел 4.4.). 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 (см. раздел 4.4.).

#### 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, корректировать 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 ХСН ингибитор АПФ должен быть назначен в очень низкой дозе, возможно, после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика.

Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина в плазме крови) 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 развития гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов.

Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов, необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушений функции почек.

Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и содержание калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.

*НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты ( $\geq 3$  г/сут)*

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 ОПН, 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 пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости; 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 диарей).

*Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)*

При совместном применении с ингибиторами mTOR повышается риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4.).

*Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)*

Пациенты, получающие ингибиторы АПФ и 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 (ДПП-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 (см. раздел 4.4.).

##### *Симпатомиметики*

Могут уменьшать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

##### *Препараты золота*

При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, у пациентов, получающих в/в препарат золота (натрия ауротиомалат), в редких случаях сообщалось о развитии нитритоидных реакций – симптомокомплексе, включающем в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

## **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

### Беременность

Препарат Перинева противопоказан к применению при беременности (см. раздел 4.3.).

В настоящий момент нет неопровержимых эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в I триместре беременности. Однако нельзя исключить небольшое увеличение риска возникновения нарушений развития плода. При планировании беременности, если терапия ингибитором АПФ считается необходимой, следует перейти на применение других антигипертензивных препаратов с установленным профилем безопасности для применения во время беременности. При диагностированной беременности следует немедленно прекратить прием препарата и, при необходимости, назначить альтернативную терапию.

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

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

Новорожденные, чьи матери получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под наблюдением из-за риска развития артериальной гипотензии (см. разделы 4.3., 4.4.).

#### Лактация

Вследствие отсутствия информации о применении периндоприла в период грудного вскармливания, его прием не рекомендуется. Предпочтительно применять другие препараты с более изученным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно при вскармливании новорожденных, в том числе недоношенных детей.

#### Фертильность

Влияние на репродуктивную функцию или фертильность не установлено.

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Препарат Перинева следует с осторожностью применять пациентам, управляющим транспортными средствами и работающим с механизмами, а также занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой реакции, в связи с риском развития артериальной гипотензии и головокружения.

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности периндоприла соответствует профилю безопасности ингибиторов АПФ. Наиболее частые НР при приеме периндоприла, отмеченные в ходе проведения клинических исследований: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, нарушение вкуса, диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, спазм мышц, астения.

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже НР отмечены при проведении клинических исследований и (или) в ходе пострегистрационного применения периндоприла.

Частота НР приведена в виде следующей градации: очень часто (> 1/10); часто (> 1/100, но < 1/10); нечасто (> 1/1 000, но < 1/100); редко (> 1/10 000, но < 1/1 000); очень редко (< 1/10 000); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

НР сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

<b>СОК</b>	<b>Нежелательные реакции</b>	<b>Частота</b>
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	Очень редко
	Тромбоцитопения	Очень редко
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4., 4.5.)	Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата (см. раздел 4.4.)	Нечасто*
	Гипонатриемия	Нечасто*
Психические нарушения	Лабильность настроения	Нечасто
	Нарушение сна	Нечасто
	Депрессия	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто
	Головная боль	Часто
	Парестезия	Часто
	Сонливость	Нечасто*
	Обморочные состояния	Нечасто*
	Спутанность сознания	Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Часто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Часто
	Звон в ушах	Часто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто*
	Тахикардия	Нечасто*
	Стенокардия (см. раздел 4.4.)	Очень редко
	Аритмия	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	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 (см. раздел 4.4.)	Очень редко
	Приливы	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 слизистой оболочки полости рта	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел 4.4.)	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд	Часто
	Кожная сыпь	Часто
	Крапивница (см. раздел 4.4.)	Нечасто
	Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и (или) гортани (см. раздел 4.4.)	Нечасто
	Реакция фоточувствительности	Нечасто*
	Пемфигоид	Нечасто*
	Повышенное потоотделение	Нечасто
	Обострение псориаза	Редко*
	Многоформная эритема	Очень редко
Нарушения со стороны	Мышечные спазмы	Часто

мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия	Нечасто*
	Миалгия	Нечасто*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нечасто
	ОПН	Редко
	Олигурия/анурия	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 плазме крови	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	Нечасто*
	Повышение концентрации билирубина в плазме крови	Редко
	Повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови	Редко
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падение	Нечасто*

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

Сообщалось о развитии синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ) при совместном применении с другими ингибиторами АПФ. СНС АДГ по частоте возникновения относится к очень редким, но возможным осложнениям, обусловленным терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

#### *НР, отмеченные в клинических исследованиях*

В клиническом исследовании проводилась регистрация только серьезных НР. Серьезные НР были отмечены у пациентов в группе периндоприла и у пациентов в группе плацебо. В группе периндоприла у пациентов было отмечено выраженное снижение АД, ангионевротический отек, внезапная остановка сердца. Частота отмены периндоприла из-за кашля, выраженного снижения АД или других случаев непереносимости была выше в группе периндоприла по сравнению с группой плацебо.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

*Российская Федерация*

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

#### **4.9. Передозировка**

Данные о передозировке препарата ограничены.

##### Симптомы

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

##### Лечение

Меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и (или) приему активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

При выраженном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует в/в ввести 0,9 % раствор натрия хлорида. При необходимости можно в/в ввести раствор катехоламинов. Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма путем диализа. При развитии устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться имплантация электрокардиостимулятора. Необходимо постоянно контролировать показатели основных жизненных функций организма, концентрацию креатинина и содержание электролитов в сыворотке крови.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Код АТХ: С09АА04

#### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

Подавление АПФ приводит к снижению содержания ангиотензина II в плазме крови, в результате чего повышается активность ренина в плазме крови (вследствие угнетения отрицательной обратной связи, которая препятствует высвобождению ренина) и снижается секреция альдостерона.

Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом также активируется система простагландинов. Периндоприл уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что приводит к снижению АД, при этом периферический кровоток ускоряется без изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

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

#### Клиническая эффективность и безопасность

##### *Артериальная гипертензия*

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести.

На фоне применения периндоприла отмечается снижение как систолического, так и диастолического АД в положении пациента «лежа» и «стоя».

Как правило, периндоприл приводит к увеличению почечного кровотока, СКФ при этом не изменяется.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов. Через 24 часа после приема внутрь наблюдается выраженное (порядка 87–100 %) остаточное ингибирование АПФ.

Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома «отмены».

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

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

#### *Сердечная недостаточность*

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

У пациентов с ХСН, получавших периндоприл, было выявлено снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца, снижение ОПСС, повышение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса.

Исследование периндоприла по сравнению с плацебо показало, что изменение АД после первого приема периндоприла у пациентов с ХСН (II–III функциональный класс по классификации NYHA) статистически достоверно не отличались от изменений АД, наблюдавшихся после приема плацебо.

#### *Цереброваскулярные заболевания*

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

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

#### *Стабильная ИБС*

При применении периндоприла третбутиламина в дозе 8 мг/сут (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина или периндоприла тозилата) у пациентов со стабильной ИБС отмечается существенное снижение абсолютного риска развития осложнений,

предусмотренных основным критерием эффективности (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частота нефатального инфаркта миокарда и (или) остановки сердца с последующей успешной реанимацией) на 1,9 %. У пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда или процедуру коронарной реваскуляризации, снижение абсолютного риска составило 2,2 % по сравнению с группой плацебо.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается через 1 час. Период полувыведения из плазмы крови ( $T_{1/2}$ ) периндоприла составляет 1 час.

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

### Распределение

Объем распределения свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг.

Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, составляет 20 % и носит дозозависимый характер.

### Биотрансформация

Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27 % от общего количества принятого внутрь периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью.  $C_{max}$  периндоприлата достигается через 3–4 часа.

Прием периндоприла во время приема пищи сопровождается уменьшением превращения периндоприла в периндоприлат, соответственно снижается его биодоступность. Поэтому периндоприл следует принимать один раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

### Элиминация

Периндоприлат выводится из организма почками. Конечный  $T_{1/2}$  свободной фракции составляет приблизительно 17 часов, в результате равновесное состояние достигается в течение 4 суток.

### Особые группы пациентов

Выведение периндоприлата замедлено у пациентов пожилого возраста, 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 (см. разделы 4.2., 4.4.).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

#### Перинева, 2 мг, таблетки

Кальция хлорид гексагидрат

Лактозы моногидрат

Кросповидон

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

#### Перинева, 4 мг, таблетки

Кальция хлорид гексагидрат

Лактозы моногидрат

Кросповидон

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

#### Перинева, 8 мг, таблетки

Кальция хлорид гексагидрат

Лактозы моногидрат

Кросповидон

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

### **6.2. Несовместимость**

Неприменимо.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

При производстве на ООО «КРКА-РУС», Россия

По 10, 14, 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой или ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок (по 10 таблеток); 1, 2, 4, 7 контурных ячейковых упаковок (по 14 таблеток); 1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки (по 30 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

При производстве на АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения

По 10, 14, 30 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

3, 6, 9 блистеров (по 10 таблеток); 1, 2, 4, 7 блистеров (по 14 таблеток); 1, 2, 3 блистера (по 30 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

**6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Особые требования отсутствуют.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: [krka-rus@krka.biz](mailto:krka-rus@krka.biz)

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: [krka-rus@krka.biz](mailto:krka-rus@krka.biz)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 21 февраля 2024 г.

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Перинева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.