ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПЕРІНДОПРЕС® ТРІО

(PERINDOPRES TRIO)

Склад:

діючі речовини: perindopril, indapamide, amlodipine;

Періндопрес® Тріо, таблетки по 4 мг/1,25 мг/5 мг

1 таблетка містить: периндоприлу трет-бутиламіну 4 мг (що відповідає 3,338 мг периндоприлу), індапаміду 1,25 мг та амлодипіну безилату 6,935 мг (що відповідає 5 мг амлодипіну);

Періндопрес® Тріо, таблетки по 4 мг/1,25 мг/10 мг

1 таблетка містить: периндоприлу трет-бутиламіну 4 мг (що відповідає 3,338 мг периндоприлу), індапаміду 1,25 мг та амлодипіну безилату 13,87 мг (що відповідає 10 мг амлодипіну);

Періндопрес® Тріо, таблетки по 8 мг/2,5 мг/5 мг

1 таблетка містить: периндоприлу трет-бутиламіну 8 мг (що відповідає 6,676 мг периндоприлу), індапаміду 2,5 мг та амлодипіну безилату 6,935 мг (що відповідає 5 мг амлодипіну);

Періндопрес® Тріо, таблетки по 8 мг/2,5 мг/10 мг

1 таблетка містить: периндоприлу трет-бутиламіну 8 мг (що відповідає 6,676 мг периндоприлу), індапаміду 2,5 мг та амлодипіну безилату 13,87 мг (що відповідає 10 мг амлодипіну);

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, кроскармелоза натрію, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Періндопрес® Тріо, таблетки по 4 мг/1,25 мг/5 мг – таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою.

Періндопрес® Тріо, таблетки по 4 мг/1,25 мг/10 мг – таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою і рискою.

Періндопрес® Тріо, таблетки по 8 мг/2,5 мг/5 мг – таблетки білого або майже білого кольору,

плоскоциліндричної форми, з фаскою і рискою.

Періндопрес® Тріо, таблетки по 8 мг/2,5 мг/10 мг – таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою і рискою.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), інші комбінації. Периндоприл, амлодипін та індапамід. Код АТХ С09В Х01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Періндопрес® Тріо – це комбінація трьох антигіпертензивних компонентів, механізми дії яких доповнюють один одного при контролюванні артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Периндоприлу трет-бутиламін – інгібітор АПФ, індапамід – сульфонамідний діуретик, амлодипін – інгібітор потоку іонів кальцію, що належить до групи дигідропіридинів.

Фармакологічна дія лікарського засобу Періндопрес® Тріо зумовлена властивостями кожного з компонентів окремо. Крім того, комбінація периндоприлу/індапаміду спричиняє адитивний синергізм антигіпертензивного ефекту двох компонентів.

Механізм дії.

Периндоприл – інгібітор АПФ, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (судинозвужувальну субстанцію), додатково стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз та розпад брадикініну (вазодилататорної субстанції) до неактивних гептапептидів. Внаслідок інгібування АПФ відбувається зниження секреції альдостерону; підвищення активності реніну у плазмі крові без негативного впливу альдостерону; зменшення загального периферичного опору судин завдяки переважаючому впливу на судини м’язів та нирок. При цьому не спостерігається затримки води та солей або рефлекторної тахікардії, навіть у разі тривалого лікування.

Периндоприл знижує артеріальний тиск також у пацієнтів із нормальним та низьким рівнем реніну у плазмі крові.

Периндоприл діє через свій активний метаболіт периндоприлат. Інші метаболіти неактивні.

Периндоприл полегшує роботу серця внаслідок вазодилататорної дії на вени (можливо, через зміни у метаболізмі простагландинів), що зменшує переднавантаження на серце та зниження загального опору периферичних судин, що зменшує постнавантаження на серце.

Дослідження, проведені з участю пацієнтів із серцевою недостатністю, довели, що застосування периндоприлу призводить до зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків; зниження загального опору периферичних судин; збільшення серцевого викиду та покращення серцевого індексу; збільшення регіонального кровообігу у м’язах.

Окрім того, значно покращуються показники результатів тестів із фізичним навантаженням.

Індапамід є сульфонамідним похідним з індоловим кільцем, фармакологічно спорідненим із

групою тіазидних діуретиків. Індапамід інгібує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів у сечу та меншою мірою – екскрецію калію та магнію, збільшуючи у такий спосіб діурез. Цей механізм забезпечує антигіпертензивну дію.

Амлодипін є інгібітором потоку іонів кальцію, що належить до групи дигідропіридинів (блокатор повільних кальцієвих каналів або антагоніст іонів кальцію) та блокує трансмембранний потік іонів кальцію до клітин м'язів міокарда та гладких м'язів судин.

Фармакодинамічні ефекти.

Периндоприл/індапамід. Комбінація периндоприлу/індапаміду знижує систолічний та діастолічний тиск у пацієнтів будь-якого віку з артеріальною гіпертензією, які перебувають як у положенні лежачи, так і стоячи. Антигіпертензивна дія препарату є дозозалежною. У ході клінічних досліджень доведено, що одночасне призначення периндоприлу та індапаміду спричиняє синергічну антигіпертензивну дію порівняно з ефектом кожної складової лікарського засобу, які призначали як окремі препарати.

Периндоприл. Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при артеріальній гіпертензії будь-якого ступеня: легкій, помірній та тяжкій. Зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається як у положенні лежачи, так і стоячи. Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4–6 годин після прийому одноразової дози та зберігається більше 24 годин. Периндоприл має високий рівень остаточного блокування АПФ (приблизно 80 %) через 24 години після застосування.

У пацієнтів, які відповіли на лікування, нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця та зберігається без виникнення тахіфілаксії.

Припинення терапії не супроводжується ефектом відміни.

Периндоприл має судинорозширювальні властивості, відновлює еластичність великих артерій, коригує гістоморфометричні зміни у резистентності артерій та зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Внаслідок додавання у разі необхідності тіазидного діуретика розвивається додатковий синергізм.

Комбінація інгібітора АПФ та тіазидного діуретика знижує ризик виникнення гіпокаліємії, що може виникнути при призначенні діуретика як монотерапії.

Індапамід. Антигіпертензивна дія індапаміду, що застосовується як монотерапія, триває 24 години. Цей ефект проявляється у дозах, в яких діуретичні властивості є мінімальними.

Антигіпертензивна дія індапаміду пов'язана з покращенням еластичності артерій та зменшенням резистентності артеріол і загального периферичного опору судин.

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

При перевищенні рекомендованої дози антигіпертензивний ефект тіазидних та тіазидоподібних діуретиків досягає рівня плато, тоді як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування неефективне, не слід збільшувати дозу препарату.

Більше того, як показано у ході досліджень різної тривалості (короткої, середньої та довгої) з участю пацієнтів із артеріальною гіпертензією, індапамід не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності) і не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

Амлодипін. Механізм антигіпертензивного ефекту амлодипіну зумовлений прямою релаксувальною дією на гладку мускулатуру судин. Точний механізм, за допомогою якого амлодипін зменшує прояви стенокардії, повністю не визначений, але відомо, що препарат сприяє зниженню загальної ішемії навантаження завдяки таким двом діям:

· амлодипін розширює периферичні артеріоли, чим і знижує загальний периферичний опір (постнавантаження); оскільки частота серцевих скорочень не змінюється, зменшення навантаження на серце зменшує споживання енергії міокардом та його потребу у кисні;

· амлодипін частково сприяє розширенню головних коронарних артерій та артеріол як у незмінених, так і в ішемізованих зонах міокарда; така дилатація збільшує надходження кисню до міокарда у хворих на вазоспастичну стенокардію (стенокардія Принцметала або варіантна стенокардія).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією прийом амлодипіну один раз на добу забезпечує клінічно виражене зниження артеріального тиску протягом 24 годин як у положенні лежачи, так і стоячи. Завдяки повільному початку дії амлодипін не спричиняє гострої гіпотензії.

Із призначенням амлодипіну не пов’язані негативні метаболічні прояви або зміни рівня ліпідів у плазмі крові, тому його можна застосовувати пацієнтам з астмою, цукровим діабетом та подагрою.

Клінічна ефективність та безпека.

Периндоприл/індапамід.

ADVANCE – міжнародне мультицентрове рандомізоване дослідження з біфакторіальним (2×2) дизайном, спрямоване на визначення переваг зниження артеріального тиску фіксованою комбінацією периндоприлу/індапаміду порівняно з плацебо на тлі поточної стандартної терапії [подвійне сліпе порівняння (проспективне рандомізоване відкрите дослідження із визначенням сліпим методом)] щодо впливу на основні макро- та мікросудинні події у пацієнтів із діабетом II типу. Первинна кінцева точка складалась із основних макроваскулярних (кардіоваскулярна смерть, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт) і мікроваскулярних подій (нові випадки або посилення нефропатії, захворювання очей). У дослідження було включено 11 140 пацієнтів із діабетом II типу. З них 83 % пацієнтів мали артеріальну гіпертензію, 32 % та 10 % пацієнтів мали в анамнезі мікро- та макроваскулярні захворювання відповідно, 27 % мали мікроальбумінурію. Супутня терапія включала лікарські засоби: для зниження АТ (75 %), для зниження рівня ліпідів (35 %, головним чином статини – 28 %), ацетилсаліцилову кислоту або інші антитромбоцитарні препарати (47 %).

Лікування протягом 4,3 року комбінацією периндоприл/індапамід призвело до достовірного зниження на 9 % відносного ризику показників первинної кінцевої точки (95 % CI [0,828; 0,996], p = 0,041). Переваги лікування периндоприлом/індапамідом порівняно з плацебо були зумовлені достовірним зниженням відносного ризику загальної летальності на 14 % (95 % CI [0,75; 0,98], p = 0,025); достовірним зниженням відносного ризику кардіоваскулярної летальності на 18 % (95 % CI [0,68; 0,98], p 0,027); достовірним зниженням відносного ризику всіх ниркових подій на 21 % (95 % CI [0,74; 0,86], p < 0,001).

У підгрупі пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які лікувалися периндоприлом/індапамідом, спостерігалося достовірне зниження відносного ризику основних макро- та мікросудинних подій на 9 % (95 % CI [0,82; 1,00], p = 0,052) порівняно з групою плацебо. У підгрупі пацієнтів, які приймали периндоприл/індапамід, порівняно з групою плацебо також відзначалося

достовірне зниження відносного ризику загальної летальності на 16 % (95 % CI [0,73; 0,97], p = 0,019); достовірне зниження відносного ризику кардіоваскулярної летальності на 20 % (95 % CI [0,66; 0,97], p = 0,023); достовірне зниження відносного ризику всіх ниркових подій на 20 % (95 % CI [0,73; 0,87], p < 0,001).

Фармакокінетика.

Призначення периндоприлу/індапаміду та амлодипіну у фіксованій комбінації не змінює їхніх фармакокінетичних властивостей порівняно із їх застосуванням як монопрепаратів.

Периндоприл

Всмоктування та біодоступність. Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується, максимальна концентрація досягається через 1 годину (периндоприл є пролікарським засобом, а периндоприлат – активним метаболітом). Період напіввиведення периндоприлу з плазми крові становить 1 годину.

Оскільки прийом їжі зменшує перетворення периндоприлу у периндоприлат, а отже, зменшується і його біодоступність, периндоприлу трет-бутиламін рекомендується приймати перорально в одноразовій добовій дозі вранці перед їдою. Є лінійний взаємозв'язок 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 крові становить 20 %, в основному з АПФ, і є дозозалежним.

Біотрансформація. До кровообігу потрапляє 27 % прийнятої дози периндоприлу у вигляді активного метаболіту периндоприлату. Крім активного периндоприлату, периндоприл утворює ще 5 неактивних метаболітів. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3–4 години.

Виведення. Периндоприлат виводиться із сечею, період остаточного напіввиведення незв'язаної фракції становить приблизно 17 годин. Стан рівноваги досягається через 4 доби.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Виведення периндоприлату зменшується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю.

Порушення функції нирок. Пацієнтам із нирковою недостатністю слід адаптувати дозу залежно від ступеня порушення функції нирок (кліренсу креатиніну).

Необхідність діалізу. Діалізний кліренс периндоприлату становить 70 мл/хв.

Цироз печінки. Фармакокінетика периндоприлу змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс основної молекули знижується вдвічі. Однак кількість периндоприлату, що утворюється, не зменшується (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Індапамід

Всмоктування. Індапамід швидко та повністю всмоктується у травному тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину після перорального

прийому.

Розподіл. Зв’язування з протеїнами плазми крові – 79 %.

Біотрансформація та виведення. Період напіввиведення становить від 14 до 24 годин (у середньому 18 годин). Повторний прийом не спричиняє кумуляції.

Індапамід виводиться головним чином із сечею (70 % дози) та фекаліями (22 %) у вигляді неактивних метаболітів. У пацієнтів із нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

Амлодипін

Всмоктування та біодоступність. При застосуванні у терапевтичних дозах перорально амлодипін добре всмоктується і досягає максимальної концентрації у крові через 6–12 годин після прийому. Абсолютна біодоступність становить від 64 до 80 %. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

Розподіл. Об’єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що близько 97,5 % циркулюючого в крові амлодипіну зв’язується з білками плазми крові.

Виведення. Період напіввиведення амлодипіну із плазми крові становить приблизно 35–50 годин, що дає змогу призначати препарат один раз на добу. Амлодипін у переважній більшості метаболізується у печінці з утворенням неактивних метаболітів, 60 % метаболітів виводиться із сечею, а 10 % – у незміненому вигляді.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Час досягнення максимальної концентрації амлодипіну у плазмі крові в осіб літнього віку та молодих пацієнтів є однаковим. У пацієнтів літнього віку відзначається тенденція до зниження кліренсу амлодипіну, що призводить до збільшення показника AUC і періоду напіввиведення. Підвищення показника AUC та часу напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю відповідало віковим особливостям досліджуваних пацієнтів.

Порушення функції печінки. Є дуже обмежена кількість клінічних даних щодо призначення амлодипіну пацієнтам із порушенням функції печінки. У пацієнтів із печінковою недостатністю кліренс амлодипіну знижується, це призводить до подовження періоду напіввиведення та підвищення показника AUC приблизно на 40–60 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Періндопрес® Тріо показаний для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, яким необхідна терапія периндоприлом, індапамідом та амлодипіном у дозах, наявних у фіксованій комбінації.

Протипоказання.

· Перебування на гемодіалізі;

· нелікована декомпенсована серцева недостатність;

· порушення функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) для дозувань 4 мг/1,25 мг/5 мг та 4 мг/1,25 мг/10 мг;

· порушення функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) для дозувань 8 мг/2,5 мг/5 мг або 8 мг/2,5 мг/10 мг;

· підвищена чутливість до діючих речовин, інших сульфонамідних препаратів, похідних дигідропіридину, будь-якого іншого інгібітора АПФ або до будь-яких допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад»;

· вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);

· період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);

· ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов’язаний із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ (див. розділ «Особливості застосування»);

· вроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;

· печінкова енцефалопатія;

· тяжке порушення функції печінки;

· гіпокаліємія;

· тяжка артеріальна гіпотензія;

· шок, включаючи кардіогенний шок;

· обструкція виходу з лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти тяжкого ступеня);

· серцева недостатність із нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда;

· одночасне застосування з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, у разі наявності у пацієнта цукрового діабету або ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

· одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

· екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

· значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціональної нирки (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дані клінічних досліджень свідчать, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом застосування комбінації інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з високою частотою побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно із застосуванням одного препарату, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що спричиняють гіперкаліємію.

Деякі препарати 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.

Одночасне застосування протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Аліскірен: у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, або пацієнтів із порушеною функцією нирок ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності і летальності підвищується.

Екстракорпоральні методи лікування: методи лікування, такі як діаліз або гемофільтрація з використанням певних мембран із високою гідравлічною проникністю (наприклад, поліакрилонітрилових) та аферез ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) із застосуванням декстрану сульфату, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, через підвищений ризик розвитку анафілактоїдних реакцій тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»). У разі необхідності проведення такого лікування слід розглянути можливість використання діалізної мембрани іншого типу або застосування іншого класу антигіпертензивних засобів.

Сакубітрил/валсартан: одночасне застосування периндоприлу із сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки одночасне інгібування неприлізину та АПФ може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку. Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. Терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування не рекомендоване.

Периндоприл/індапамід.

Повідомляли про оборотне збільшення концентрації літію у сироватці крові та зростання його токсичності при одночасному застосуванні літію та інгібіторів АПФ. Одночасний прийом периндоприлу разом з індапамідом та препаратами літію не рекомендується. Однак якщо доведено необхідність такої комбінації, слід ретельно контролювати концентрацію літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Периндоприл.

Алискірен: у будь-яких інших пацієнтів, як і у хворих на цукровий діабет або у пацієнтів з порушеною функцією нирок, ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності, а також летальності підвищується (див. розділ «Особливості застосування»).

Блокатори рецепторів ангіотензину: з опублікованних даних відомо, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або цукровим діабетом з ураженням органів-мішеней одночасне застосування супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та порушенням функції нирок (зокрема, гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією препаратами, що впливають на РААС. Застосування подвійної блокади (тобто комбінації інгібітора АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) можливе тільки в окремих випадках за умови ретельного контролю функції нирок, рівня калію та артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Естрамустин: підвищення ризику виникнення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Калійзберігаючі препарати (наприклад, тріамтерен, амілорид тощо), солі калію: виникнення гіперкаліємії (потенційно летальної), особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок (адитивний гіперкаліємічний ефект). Зазначені препарати не рекомендовані для одночасного застосування з периндоприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Однак, якщо одночасне призначення цих речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий контроль калію у сироватці крові. Щодо застосування спіронолактону при серцевій недостатності див. нижче «Одночасне застосування, яке потребує особливої уваги».

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол): у пацієнтів, які одночасно застосовують ко-тримоксазол, можливе збільшення ризику розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Амлодипін.

Дантролен (інфузія): у дослідженнях на тваринах спостерігалися фібриляція шлуночків серця з летальним наслідком та кардіоваскулярний колапс у поєднанні з гіперкаліємією після внутрішньовенного застосування верапамілу та дантролену. З огляду на можливість виникнення гіперкаліємії, рекомендовано уникати одночасного призначення блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам зі встановленою або підозрюваною злоякісною гіпертермією.

Грейпфрути або грейпфрутовий сік: у деяких пацієнтів можливе підвищення біодоступності амлодипіну, внаслідок чого відбувається посилення гіпотензивного ефекту.

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги.

Периндоприл/індапамід.

Баклофен: посилює антигіпертензивний ефект. Необхідно контролювати артеріальний тиск і в разі необхідності коригувати дозу антигіпертензивного засобу.

Периндоприл/індапамід.

НПЗЗ, зокрема великі дози ацетилсаліцилової кислоти: можливе послаблення антигіпертензивного ефекту при одночасному призначенні інгібіторів АПФ та НПЗЗ, таких як ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори циклооксигенази ЦОГ-2 та

неселективні НПЗЗ. Також така комбінація може призвести до підвищення ризику погіршення функції нирок, зокрема до можливого розвитку гострої ниркової недостатності, та підвищення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів із наявною ослабленою функцією нирок. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам необхідно відновити водний баланс та розглянути доцільність контролю функції нирок після початку супутньої терапії та при подальшому лікуванні.

Периндоприл.

Протидіабетичні засоби (інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби): епідеміологічні дослідження припускають, що одночасне застосування інгібіторів АПФ протидіабетичних засобів може призвести до посилення цукрознижувального ефекту з ризиком розвитку гіпоглікемії. Вірогідніше цей феномен може виникати протягом перших тижнів комбінованого лікування та у разі порушення функції нирок.

Діуретики: можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ, особливо у пацієнтів з порушенням водно-електролітного обміну. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту знижується завдяки відміні діуретика, підвищенню об'єму циркулюючої крові, споживанню солі перед початком терапії периндоприлом, яке слід розпочинати з низьких доз із поступовим підвищенням. 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 призначити інгібітор АПФ у низькій дозі з поступовим її підвищенням. При застійній серцевій недостатності на тлі прийому діуретика застосування інгібітора 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): при одночасному застосуванні еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу з низькими дозами інгібіторів АПФ у пацієнтів із серцевою недостатністю II–IV функціональних класів за шкалою Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) і фракцією викиду < 40 %, які раніше приймали інгібітори АПФ та петльові діуретики, є ризик виникнення гіперкаліємії, потенційно летальної, особливо у разі недотримання рекомендацій щодо призначення такої комбінації. Перед початком застосування такої комбінації слід упевнитися у відсутності гіперкаліємії та порушення функції нирок. Рекомендується проводити ретельний моніторинг каліємії та креатинінемії щотижнево протягом першого місяця лікування та щомісячно надалі.

Рацекадотрил: інгібітори АПФ (наприклад, периндоприл) можуть спричинити розвиток ангіоневротичного набряку. Цей ризик може збільшуватися при одночасному застосуванні з рацекадотрилом (препаратом, який призначають для лікування гострої діареї).

Інгібітори mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус): у пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори mTOR, можливе збільшення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Індапамід.

Через ризик виникнення гіпокаліємії індапамід слід призначати з обережністю у комбінації з препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (torsades de pointes), такими як:

· антиаритмічні препарати класу IA (квінідин, гідроквінідин, дизопірамід);

· антиаритмічні препарати класу III (аміодарон, дофетилід, ібутилід, бретиліум, соталол);

· деякі нейролептики (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифлуоперазин), бензаміди (амісульпірид, сульпірид, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (дроперидол, галоперидол), інші нейролептики (пімозид);

· інші препарати, такі як бепридил, сизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин, моксифлоксацин, пентамідин, спарфлоксацин, вінкамін внутрішньовенно, метадон, астемізол, терфенадин.

Слід запобігати зниженню калію у сироватці крові, у разі необхідності коригувати його та контролювати QT-інтервал.

Амфотерицин В внутрішньовенно, глюко- та мінералокортикоїди (системної дії), тетракозактид, проносні препарати (що стимулюють перистальтику): підвищують ризик зниження калію у сироватці крові (адитивний ефект). Необхідно контролювати вміст калію у сироватці крові та коригувати його за потреби, зокрема при одночасному прийомі з серцевими глікозидами. Рекомендується застосовувати проносні препарати, які не стимулюють перистальтику.

Препарати наперстянки. Гіпокаліємія та/або гіпомагніємія сприяє збільшенню токсичних ефектів препаратів наперстянки. Необхідно контролювати рівень калію, магнію у плазмі крові та ЕКГ, а також у разі необхідності переглянути терапію.

Алопуринол: одночасне застосування з індапамідом може підвищити ризик виникнення реакцій гіперчутливості на алопуринол.

Амлодипін.

Інгібітори CYP3A4: при одночасному застосуванні з відомими індукторами CYP3A4 концентрація амлодипіну у плазмі крові може змінюватися. Тому слід контролювати артеріальний тиск та проводити корекцію дози під час та після одночасного застосування з індукторами CYP3A4, зокрема з індукторами сильної дії CYP3A4 (наприклад, звіробій (*Hypericum perforatum*), рифампіцин).

Одночасне застосування амлодипіну з інгібіторами CYP3A4 сильної або помірної дії (інгібіторами протеаз, азольними протигрибковими засобами, макролідами, такими як еритроміцин або кларитроміцин, верапамілом або дилтіаземом) може спричиняти значне підвищення концентрації амлодипіну. Клінічний прояв зазначених фармакокінетичних змін може бути більш вираженим у пацієнтів літнього віку. У таких випадках може бути необхідним клінічне спостереження за станом пацієнта та підбір дози.

Є підвищений ризик виникнення гіпотензії у пацієнтів, які приймають кларитроміцин у комбінації з амлодипіном. Таким пацієнтам рекомендований ретельний нагляд.

Одночасне застосування, яке потребує уваги.

Периндоприл/індапамід/амлодипін.

Іміпраміноподібні (трициклічні) антидепресанти, нейролептики: підвищують антигіпертензивну дію та ризик розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).

Інші антигіпертензивні препарати: можуть спричинити додаткове зниження артеріального тиску.

Кортикостероїди, тетракозактид: послаблення антигіпертензивного ефекту (через затримку води та солей кортикостероїдами).

Периндоприл.

Антигіпертензивні засоби та вазодилататори: одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.

Алопуринол, цитостатики, імуносупресивні засоби, системні кортикостероїди або прокаїнамід: одночасне застосування з інгібіторами АПФ збільшує ризик виникнення лейкопенії.

Інгібітори АПФ можуть посилювати гіпотензивну дію деяких препаратів для анестезії.

Діуретики (тіазидні та петльові): попереднє лікування високими дозами діуретиків може спричинити зневоднення, що збільшує ризик гіпотензії на початку терапії периндоприлом.

Гліптини (лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин, вілдагліптин): у пацієнтів, яким призначено комбінацію гліптину та інгібітора АПФ, підвищується ризик виникнення ангіоневротичного набряку внаслідок того, що гліптин знижує активність дипептидилпептидази-IV (ДПП-IV).

Симпатоміметики: можливе послаблення антигіпертензивної дії інгібіторів АПФ.

Препарати золота: при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, включаючи периндоприл, та ін'єкційних препаратів золота (натрію ауротіомалат) зрідка повідомляли про реакції, подібні до тих, що виникають при застосуванні нітратів (симптоми: почервоніння обличчя (припливи), нудота, блювання та гіпотензія).

Індапамід.

Метформін: ризик виникнення молочнокислого ацидозу внаслідок можливого розвитку функціональної ниркової недостатності, пов'язаної з прийомом діуретиків, особливо петльових. Не слід призначати метформін, якщо рівень креатиніну у плазмі крові перевищує 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

У разі дегідратації, пов'язаної із застосуванням діуретиків, зростає ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при застосуванні великих доз йодоконтрастних засобів. Тому до їх прийому необхідно відновити водний баланс.

Солі кальцію: ризик виникнення гіперкальціємії у зв'язку зі зниженням елімінації кальцію в сечу.

Циклоспорин: ризик підвищення концентрації креатиніну без впливу на рівень циркулюючого циклоспорину, навіть якщо немає дефіциту води та натрію.

Амлодипін.

Аторвастатин, дигоксин або варфарин: у клінічних дослідженнях щодо взаємодій доведено, що амлодипін не впливає на їхню фармакокінетику.

Такролімус: ризик підвищення концентрації такролімусу у плазмі крові при одночасному

застосуванні з амлодипіном. Для уникнення токсичності необхідно контролювати рівень такролімусу у плазмі крові та у разі необхідності коригувати його дозу.

Інгібітори механістичної мішені рапаміцину (mTOR): такі інгібітори mTOR, як сиролімус, темсиролімус та еверолімус, є субстратами CYP3A. Амлодипін належить до інгібіторів CYP3A слабкої дії. При одночасному застосуванні з інгібіторами mTOR амлодипін може посилювати їхній вплив.

Циклоспорин: дослідження взаємодії циклоспорину та амлодипіну з участю здорових добровольців або інших популяцій, за винятком пацієнтів після трансплантації нирки, у яких спостерігалося збільшення коливання мінімальної концентрації циклоспорину (в середньому від 0 до 40 %), не проводили. У пацієнтів після трансплантації нирки, які застосовують амлодипін, слід контролювати рівень циклоспорину в крові та у разі необхідності – зменшити його дозу.

Симвастатин: застосування амлодипіну в дозі, кратній 10 мг, у комбінації з 80 мг симвастатину призвело до 77 % збільшення концентрації симвастатину порівняно з його прийомом як монотерапії. Пацієнтам, які приймають амлодипін, слід обмежити дозу симвастатину до 20 мг на добу.

Особливості застосування.

Усі вказані нижче застереження для кожного компонента лікарського засобу стосуються також фіксованої комбінації Періндопрес® Тріо.

Літій. Одночасне застосування літію та комбінації периндоприлу/індапаміду зазвичай не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Подвійна блокада РААС. Є дані, що одночасний прийом інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому застосування подвійної блокади РААС внаслідок прийому комбінації інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо лікування з одночасним застосуванням двох блокаторів РААС вважається абсолютно необхідним, воно може відбуватися тільки під наглядом спеціаліста та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

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

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

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія. У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії, агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів із нормальною функцією нирок за відсутності факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам із колагенозами, під час терапії імуносупресорами, алопуринолом, прокаїнамідом або при поєднанні цих факторів, особливо

якщо є порушення функції нирок. У декого з таких пацієнтів спостерігався розвиток серйозних інфекційних захворювань, у декількох випадках – резистентних до інтенсивної антибіотикотерапії. У разі призначення периндоприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Окрім того, пацієнтів слід проінформувати про необхідність повідомляти свого лікаря про будь-який прояв інфекційного захворювання (наприклад, біль у горлі, підвищення температури тіла) (див. розділ «Побічні реакції»).

Реноваскулярна гіпертензія. У пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки під час лікування інгібіторами АПФ підвищується ризик виникнення артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності (див. розділ «Протипоказання»). Застосування діуретиків може бути сприятливим фактором. Зниження функції нирок може проявлятися лише незначними змінами рівня креатиніну у сироватці крові навіть у пацієнтів з однобічним стенозом ниркової артерії.

Лікуванням реноваскулярної гіпертензії є реваскуляризація. Проте інгібітори АПФ можуть бути корисними для пацієнтів із реноваскулярною гіпертензією, які чекають на операцію або якщо така операція неможлива.

Якщо лікарський засіб Періндопрес® Тріо з дозуванням 4 мг/1,25 мг/5 мг та 4 мг/1,25 мг/10 мг призначений пацієнтам із наявним стенозом ниркової артерії або з підозрою на нього, лікування необхідно розпочинати в умовах стаціонару з низької дози з контролем функцій нирок та рівня калію в крові, оскільки у деяких пацієнтів спостерігалася функціональна ниркова недостатність, яка була оборотною при припиненні лікування.

Лікарський засіб Періндопрес® Тріо з дозуванням 8 мг/2,5 мг/5 мг або 8 мг/2,5 мг/10 мг не слід призначати пацієнтам із наявним стенозом ниркової артерії або з підозрою на нього. У такому випадку лікування необхідно розпочинати в умовах стаціонару з меншої дози, ніж рекомендована доза препарату.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк. Під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, повідомляли про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. Це може статися будь-коли під час лікування.

У таких випадках необхідно терміново припинити прийом лікарського засобу та встановити необхідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. У разі розповсюдження набряку лише на ділянку обличчя та губ стан пацієнта зазвичай покращується без терапії, а для послаблення симптомів може бути корисним призначення антигістамінних препаратів.

Ангіоневротичний набряк, що супроводжується набряком гортані, може призвести до летального наслідку. Якщо набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань з імовірністю виникнення обструкції дихальних шляхів, терміново необхідна невідкладна терапія, яка може включати підшкірне введення розчину епінефрину 1:1000 (0,3–0,5 мл) та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів.

Повідомляли, що в осіб негроїдної раси інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку порівняно з пацієнтами інших рас.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не був пов’язаний із застосуванням інгібіторів АПФ, мають підвищений ризик його виникнення під час прийому інгібіторів АПФ

(див. розділ «Протипоказання»).

У пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ траплялися рідкісні випадки виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку. У таких пацієнтів з'являвся абдомінальний біль (з нудотою та блюванням або без них); у деяких випадках попереднього ангіоневротичного набряку обличчя не спостерігалося, а рівень С-1 естерази був у межах норми. Діагноз інтестинального ангіоневротичного набряку було встановлено під час комп'ютерної томографії, ультразвукового дослідження або хірургічного втручання. Після відміни інгібітора АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. При проведенні диференційної діагностики абдомінального болю, що виникає у пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, необхідно враховувати імовірність виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку.

Одночасне застосування периндоприлу із сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»).

Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. У разі припинення лікування сакубітрилом/валсартаном терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування інших інгібіторів нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад, рацекадотрилу) та інгібіторів АПФ також може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому перед початком лікування інгібіторами НЕП (наприклад, рацекадотрилом) для пацієнтів, які застосовують периндоприл, слід провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик.

Одночасне застосування інгібіторів mTOR (наприклад, сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу). У пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори mTOR, можливе збільшення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряку дихальних шляхів або язика, з порушенням функції дихання або без) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії. Повідомляли про поодинокі випадки виникнення тривалих анафілактоїдних реакцій, що загрожували життю, у пацієнтів під час прийому інгібіторів АПФ у ході десенсибілізуючого лікування препаратами, які містять отруту комах (бджіл, ос). Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з алергією після проведення десенсибілізації та уникати їх призначення в ході імунотерапії засобами, що містять отруйні речовини тваринного походження.

Проте у пацієнтів, які потребують призначення як інгібіторів АПФ, так і десенсибілізуючої терапії, таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення застосування інгібітора АПФ щонайменше за 24 години до проведення десенсибілізації.

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ЛПНЩ. Зрідка у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час проведення плазмаферезу ЛПНЩ із використанням декстрансульфату, виникали небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Розвитку останніх можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припиняти лікування інгібітором АПФ.

Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі. Повідомляли про випадки виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час перебування на

гемодіалізі з використанням високопроточних поліакрилових мембран (наприклад AN 69®). Таким пацієнтам слід застосовувати інший тип діалізних мембран або призначати інший клас антигіпертензивних препаратів.

Первинний альдостеронізм. Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не відповідають на лікування антигіпертензивними лікарськими засобами, які діють шляхом пригнічення РААС. Тому таким пацієнтам застосовувати даний лікарський засіб не рекомендується.

Печінкова енцефалопатія. У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидних та тіазидоподібних діуретиків може спричинити виникнення печінкової енцефалопатії. Печінкова енцефалопатія є протипоказанням до застосування лікарського засобу.

Фотосенсибілізація. Повідомляли про випадки реакцій фотосенсибілізації у пацієнтів, які приймали тіазидні та тіазидоподібні діуретики (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення таких реакцій лікування діуретиками рекомендовано припинити. За необхідності відновлення прийому діуретиків слід захистити чутливі ділянки шкіри від сонця або джерел штучного ультрафіолету.

Функція нирок. Пацієнтам із порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Пацієнтам із порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) протипоказана терапія лікарським засобом Періндопрес® Тріо, що містить комбінацію периндоприлу/індапаміду в дозах 8 мг/2,5 мг (тобто Періндопрес® Тріо 8 мг/2,5 мг/5 мг та 8 мг/2,5 мг/10 мг). Якщо у деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без наявних ознак ураження нирок результати лабораторних досліджень крові демонструють ознаки функціональної ниркової недостатності, лікування препаратом необхідно припинити; можливе відновлення лікування у меншій дозі або одним із монокомпонетів. Таким пацієнтам необхідно проводити частий контроль калію та креатиніну: через 2 тижні від початку лікування та згодом кожні два місяці у період терапевтичної стабілізації. Випадки виникнення ниркової недостатності спостерігалися переважно у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або порушенням функції нирок, включаючи стеноз ниркової артерії.

Цю комбінацію не рекомендується застосовувати пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціональної нирки.

Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (у разі серцевої недостатності, дефіциту води та електролітів тощо): значна стимуляція РААС спостерігалася переважно у зв’язку з периндоприлом під час чітко вираженого дефіциту води та електролітів (сувора безсольова дієта або тривале лікування діуретиками), у пацієнтів із початково низьким артеріальним тиском, у разі стенозу ниркових артерій, застійної серцевої недостатності або у пацієнтів із цирозом печінки з набряками та асцитом. Блокування цієї системи інгібітором АПФ, особливо під час першого прийому та протягом перших двох тижнів лікування, може спричинити різке зниження артеріального тиску та/або підвищення рівня креатиніну у плазмі крові, що демонструє наявність функціональної ниркової недостатності. Іноді це може мати гострий початок та дуже рідко з’являтися будь-коли. У таких випадках лікування слід розпочинати з більш низької дози з поступовим її підвищенням.

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями значне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики демонструють найбільшу ефективність, якщо немає

порушень функції нирок або порушення є незначними (рівень креатиніну приблизно нижче 25 мг/л, тобто 220 µмоль/л, у дорослих).

У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну плазми крові має відповідати віку, масі тіла та статі. Гіповолемія, спричинена втратою води та натрію внаслідок прийому діуретиків на початку лікування, призводить до зниження гломерулярної фільтрації. Внаслідок цього можливе підвищення рівня сечовини та креатиніну у крові. Така транзиторна функціональна ниркова недостатність не має негативних наслідків у пацієнтів із нормальною функцією нирок, але може посилити наявне порушення функції нирок.

Пацієнтам із нирковою недостатністю можна застосовувати амлодипін у звичайних дозах. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушень функцій нирок.

Дослідження застосування фіксованої комбінації Періндопрес® Тріо пацієнтам із нирковою дисфункцією не проводили. Для пацієнтів із порушенням функції нирок дозування фіксованої комбінації Періндопрес® Тріо має відповідати окремо підібраним дозам монокомпонентів.

Гіпотензія, дефіцит води та електролітів. Є ризик раптового зниження артеріального тиску у пацієнтів із наявним дефіцитом натрію (зокрема у пацієнтів зі стенозом ниркових артерій). Тому необхідний систематичний мониторінг щодо клінічних ознак дефіциту води та електролітів, що може виникнути на тлі інтеркурентного блювання або діареї. У таких пацієнтів необхідно регулярно контролювати рівень електролітів у сироватці крові.

При виникненні вираженої гіпотензії може бути потрібне внутрішньовенне введення ізотонічного розчину хлориду натрію. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого прийому лікарського засобу. Після відновлення об’єму циркулюючої крові та нормалізації артеріального тиску лікування може бути розпочате з нижчої дози або одним із компонентів препарату.

Спочатку зниження концентрації натрію може бути безсимптомним, тому дуже важливо регулярно проводити лабораторний моніторинг цього показника. Більш частий контроль необхідний для пацієнтів літнього віку та пацієнтів із цирозом печінки (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»).

Будь-яке лікування діуретиками може спричинити гіпонатріємію, іноді з дуже серйозними наслідками. Гіпонатріємія у поєднанні з гіповолемією може призвести до дегідратації та ортостатичної артеріальної гіпотензії. Супутня втрата іонів хлору може призвести до вторинного компенсаторного метаболічного алкалозу; частота та вираженість цього ефекту незначні.

Рівень калію. Лікування комбінацією індапаміду з периндоприлом та амлодипіном не унеможливлює імовірності виникнення гіпокаліємії, зокрема у пацієнтів із цукровим діабетом або нирковою недостатністю. Як і при застосуванні будь-якого антигіпертензивного препарату разом із діуретиком, слід регулярно проводити моніторинг рівня калію плазми крові.

У деяких пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, спостерігалося підвищення концентрації калію у плазмі крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік від 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), харчових добавок, що містять калій або замінників

солі з калієм; прийом інших препаратів, які спричиняють підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад, гепарину, ко-тримоксазолу, також відомого як триметоприм/сульфаметоксазол). Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм також може призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозних, іноді летальних аритмій. Якщо одночасний прийом периндоприлу та будь-якої із зазначених речовин вважається доцільним, їх слід застосовувати з обережністю, часто контролюючи рівень калію у сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Зниження рівня калію при гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Необхідно запобігати ризику виникнення гіпокаліємії (< 3,4 ммоль/л) у пацієнтів із високим ступенем ризику (пацієнти літнього віку та/або пацієнти, які недостатньо харчуються, пацієнти, які приймають багато медикаментів, пацієнти з цирозом печінки, що супроводжується набряками та асцитом, пацієнти з ішемічною хворобою серця та пацієнти з серцевою недостатністю). У разі виникнення гіпокаліємії підвищуються кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик виникнення порушень ритму. Пацієнти, які мають подовжений інтервал QT вродженого або ятрогенного генезу, також належать до групи ризику. Гіпокаліємія, як і брадикардія, можуть сприяти розвитку тяжких порушень серцевого ритму, зокрема пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «піруєт», яка може бути летальною.

У всіх цих випадках необхідний більш частий контроль рівня калію у сироватці крові. Перше визначення цього показника слід зробити протягом першого тижня лікування.

У разі зниження рівня калію у сироватці крові необхідна його корекція. Гіпокаліємія, виявлена у зв’язку з низькою концентрацією магнію в сироватці крові, може бути рефрактерною до лікування, якщо не вноситься корекція рівня магнію в сироватці крові.

Рівень магнію. Доведено, що тіазиди та пов’язані з ними діуретики, включаючи індапамід, збільшують екскрецію магнію зі сечею, що може спричинити гіпомагніємію (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Рівень кальцію. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію із сечею та призводити до незначного та тимчасового підвищення рівня кальцію у плазмі крові. Значно підвищені рівні кальцію можуть бути наслідком попередньо не діагностованого гіперпаратиреоїдизму. Лікування слід припинити до обстеження функції паратиреоїдних залоз (див. розділ «Побічні реакції»).

Кашель. Повідомляли про виникнення сухого кашлю на тлі лікування інгібіторами АПФ. Цей кашель є тривалим і припиняється після відміни препарату. При виникненні цього симптому слід брати до уваги ятрогенну етіологію кашлю. Якщо призначенню інгібітору АПФ все ще надається перевага, то можна розглянути питання про продовження терапії.

Атеросклероз. Ризик виникнення гіпотензії є у всіх пацієнтів, але з особливою обережністю слід призначати периндоприл пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з недостатністю церебрального кровообігу. У таких випадках лікування слід розпочинати з низької дози.

Гіпертонічний криз. Безпеку та ефективність застосування амлодипіну пацієнтам у стані гіпертонічного кризу не вивчали.

Серцева недостатність/серцева недостатність тяжкого ступеня. Пацієнтам із серцевою

недостатністю амлодипін слід призначати з обережністю. У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні з участю пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (III, IV клас за функціональною класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів хронічної серцевої недостатності – NYHA) частота випадків розвитку ангіоневротичного набряку легень при застосуванні амлодипіну була вищою порівняно із плацебо. Блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, необхідно призначати з обережністю пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, тому що вони підвищують ризик виникнення кардіоваскулярних подій та летального наслідку.

У пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (IV ступінь) лікування необхідно розпочинати під наглядом лікаря зі зниженої початкової дози. Лікування β-блокаторами у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коронарною недостатністю не слід припиняти: інгібітор АПФ додають до β-блокатора.

Стеноз аортального або мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія. Необхідно з обережністю призначати інгібітори АПФ пацієнтам з обструкцією виходу з лівого шлуночка.

Пацієнти з цукровим діабетом. Лікування пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом (спонтанна тенденція до підвищення рівня калію в крові) слід розпочинати під медичним наглядом зі зниженої початкової дози.

У хворих на цукровий діабет, які приймають пероральні цукрознижувальні засоби або отримують інсулін, слід ретельно контролювати рівень глюкози у крові, особливо протягом першого місяця терапії інгібітором АПФ.

У хворих на цукровий діабет важливо контролювати рівень глюкози у крові, зокрема коли рівень калію знижений.

Расові особливості. Периндоприл, як і інші інгібітори АПФ, імовірно, менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією, ніж у пацієнтів інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові цих пацієнтів.

Хірургічне втручання/анестезія. Інгібітори АПФ можуть спричиняти гіпотензію при проведенні анестезії, особливо під час застосування анестетика, який призводить до зниження артеріального тиску. Тому при лікуванні інгібіторами АПФ тривалої дії, такими як периндоприл, препарат рекомендовано по можливості відмінити за одну добу до хірургічного втручання.

Порушення функції печінки. Рідко прийом інгібіторів АПФ пов’язаний із синдромом, який розпочинається з холестатичної жовтяниці та розвивається у швидкоплинний некроз печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм виникнення цього синдрому невідомий. Пацієнтам, у яких на тлі прийому інгібітору АПФ розвивається жовтяниця або відбувається значне підвищення рівня печінкових ензимів, слід припинити прийом інгібітора АПФ та провести відповідне медичне обстеження і лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів із порушенням функції печінки спостерігаються подовжений період напіввиведення амлодипіну та вище значення AUC; рекомендацій щодо дозування немає. Лікування амлодипіном необхідно розпочинати з найнижчих доз, дотримуючись обережності на початку терапії та під час підвищення доз. Пацієнтам із порушенням функції печінки тяжкого ступеня можуть бути потрібні поступовий підбір доз та ретельний моніторинг.

Дослідження застосування фіксованої комбінації Періндопрес® Тріо пацієнтам із дисфункцією

печінки не проводили. Оскільки відомо про ефект окремих компонентів фіксованої комбінації Періндопрес® Тріо, препарат протипоказаний пацієнтам із порушенням функції печінки тяжкого ступеня та його необхідно застосовувати з обережністю при порушеннях функції печінки легкого та помірного ступеня.

Сечова кислота. У пацієнтів із підвищеним рівнем сечової кислоти може спостерігатися тенденція до збільшення кількості нападів подагри.

Пацієнти літнього віку. Перед початком лікування слід перевірити функцію нирок та рівень калію. Для зниження ризику виникнення раптової гіпотензії, особливо при наявності дефіциту води або електролітів, початкову дозу слід коригувати залежно від відповіді артеріального тиску на лікування. Підвищувати дози пацієнтам літнього віку необхідно з обережністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та підрозділ «Фармакокінетика»).

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія (короткозорість) та вторинна закритокутова глаукома. Лікарські засоби, що містять сульфонамід або похідні сульфонаміду можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт із дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів від початку застосування лікарського засобу. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування препарату. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно застосовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить менше 23 мг/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Періндопрес® Тріо протипоказаний у період вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Периндоприл. Застосування інгібіторів АПФ протипоказане у період вагітності. Епідеміологічні дані щодо ризику виникнення тератогенного ефекту внаслідок прийому інгібіторів АПФ у I триместрі вагітності не остаточні, тому незначного підвищення ризику не можна виключати. Лікарський засіб не можна застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо продовження лікування інгібіторами АПФ вважається обов’язковим, пацієнток, які планують вагітність, необхідно перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, що мають підтверджені дані щодо безпеки при застосуванні у період вагітності.

Якщо під час лікування інгібітором АПФ підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим альтернативним лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Відомо, що прийом інгібіторів АПФ під час II та III триместрів вагітності призводить до фетотоксичності (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення формування кісткової тканини черепа) та неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо жінка приймала інгібітори АПФ з II триместру вагітності, дитині рекомендовано провести ультразвукове дослідження функції нирок та кісток черепа. За новонародженими, чиї матері у період вагітності приймали інгібітори АПФ, слід ретельно спостерігати для своєчасного вивлення і корекції артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Індапамід. Дані щодо застосування індапаміду у період вагітності обмежені (менше 300 випадків). При тривалому застосуванні тіазидного діуретика у III триместрі вагітності імовірне зниження об'єму циркулюючої крові та матково-плацентарного кровонаповнення, що може спричинити фетоплацентарну ішемію і затримку розвитку плода. Крім того, зрідка у новонароджених спостерігалися гіпоглікемія та тромбоцитопенія. Дослідження на тваринах не виявили прямого або непрямого токсичного впливу на репродуктивну функцію.

Амлодипін. Безпеку застосування амлодипіну для вагітних жінок не встановлено.

У дослідженнях на тваринах токсичний вплив на репродуктивну функцію виявлений під час введення високих доз.

Період годування груддю. Періндопрес® Тріо протипоказаний у період годування груддю. Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю на час лікування або відміни препарату у період годування груддю з огляду на важливість терапії для матері.

Періндоприл. Застосування періндоприлу у період годування груддю не рекомендоване у зв'язку з відсутністю даних. Зокрема, у період годування груддю новонародженого або недоношеного немовляти слід призначити альтернативне лікування з підтвердженим профілем безпеки протягом годування груддю.

Індапамід. Наявної інформації щодо проникнення індапаміду/метаболітів у грудне молоко недостатньо. Можуть розвинутися гіперчутливість до похідних сульфонамідів та гіпокаліємія. Ризик для новонароджених/немовлят не може бути виключений.

Індапамід належить до тіазидоподібних діуретиків, застосування яких під час годування груддю асоціювалося зі зменшенням та пригніченням лактації.

Амлодипін. Амлодипін проникає у грудне молоко. Частка початкової дози, прийнятої матір'ю, яку отримує немовля, оцінювалася як міжквартильний розмах 3–7 % з максимумом 15 %. Вплив амлодипіну на немовлят невідомий.

Фертильність.

Періндоприл та індапамід. Дослідження репродуктивної токсичності не виявили впливу на фертильність самок та самців тварин. Впливу на фертильність людини не очікується.

Амлодипін. Повідомляли про оборотні біохімічні зміни у головці сперматозоїда у деяких пацієнтів, які лікувалися блокаторами кальцієвих каналів. Клінічних даних щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність недостатньо. Відомо, що при проведенні дослідження на тваринах було виявлено негативний вплив амлодипіну на фертильність самців.

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

Дослідження щодо впливу препарату Періндопрес® Тріо на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами не проводили.

Периндоприл та індапамід не впливають на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Але у деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску.

Амлодипін може проявляти незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Можливе порушення реакції у разі виникнення у пацієнта запаморочення, головного болю, слабкості, стомлюваності або нудоти. Внаслідок цього може погіршитися здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими автоматизованими системами. Рекомендовано бути обережними, особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Приймати 1 таблетку лікарського засобу Періндопрес® Тріо на добу одноразово, бажано вранці перед їдою.

Застосування фіксованої комбінації не передбачене для початкової терапії.

У разі необхідності дозу фіксованої комбінації Періндопрес® Тріо можна змінити або може бути рекомендований індивідуальний підбір доз окремо за кожним компонентом.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). При нирковій недостатності тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Пацієнтам із нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну – 30–60 мл/хв) призначення лікарського засобу Періндопрес® Тріо у дозах 8 мг/2,5 мг/5 мг та 8 мг/2,5 мг/10 мг протипоказане. Звичайне медичне спостереження має включати частий контроль рівня креатиніну та калію крові.

Пацієнти літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»). Слід враховувати, що виведення периндоприлату у пацієнтів літнього віку знижується (див. підрозділ «Фармакокінетика»). Призначення лікарського засобу Періндопрес® Тріо пацієнтам літнього віку можливе з урахуванням функції нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та підрозділ «Фармакокінетика»). Пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки лікування препаратом Періндопрес® Тріо протипоказане. Періндопрес® Тріо слід призначати з обережністю пацієнтам з легким та помірним порушенням функції печінки у зв'язку з відсутністю рекомендацій щодо дозування амлодипіну.

Діти.

Дані щодо безпеки та ефективності призначення лікарського засобу Періндопрес® Тріо дітям

відсутні, тому його не слід застосовувати цій віковій групі.

Передозування.

Дані щодо передозування препаратом Періндопрес® Тріо у людей відсутні.

Для комбінації периндоприл/індапамід найчастішою небажаною реакцією у разі передозування є артеріальна гіпотензія, яка іноді може супроводжуватися нудотою, блюванням, судомами, запамороченням, сонливістю, сплутаністю свідомості, олігурією, яка може прогресувати до анурії (внаслідок гіповолемії). Можуть виникати порушення водно-електролітного балансу (зниження рівня натрію та калію у сироватці крові).

Заходи першої допомоги включають швидке виведення препарату з організму: промивання шлунка та/або призначення активованого вугілля, а потім відновлення водно-електролітного балансу в умовах стаціонару, поки ці показники не повернуться у межі норми.

У разі виникнення значної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтального положення з низьким узголів'ям. За необхідності слід ввести ізотонічний розчин натрію хлориду внутрішньовенно або використовувати будь-який інший спосіб відновлення об'єму крові.

Периндоприлат, активна форма периндоприлу, може бути видалений з організму за допомогою гемодіалізу (див. підрозділ «Фармакокінетика»).

Дані щодо свідомого передозування амлодипіном у людей обмежені.

З огляду на наявні дані можна припустити, що прийом дуже великих доз призведе до надмірної периферичної вазодилатації та рефлекторної тахікардії. Повідомляли про виражену, імовірно, тривалу системну гіпотензію та шок із летальним наслідком.

Рідко повідомлялося про розвиток некардіогенного набряку легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (через 24-48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Факторами, що сприяють розвитку некардіогенного набряку легень, можуть бути ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду.

Клінічно виражена гіпотензія, спричинена передозуванням амлодипіну, потребує активної кардіоваскулярної допомоги, зокрема частого контролю функції серця та респіраторної функції, надання пацієнту горизонтального положення з припіднятими нижніми кінцівками, а також моніторингу об'єму циркулюючої крові та сечовиділення.

Призначення вазоконстриктора може бути корисним для відновлення тонусу судин та артеріального тиску, якщо відсутні протипоказання. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може допомогти усунути наслідки блокади кальцієвих каналів.

У деяких випадках промивання шлунка є доцільним. Дослідження з участю здорових добровольців продемонструвало, що внаслідок застосування активованого вугілля через 2 години після прийому 10 мг амлодипіну знижується швидкість абсорбції амлодипіну в організмі. Оскільки амлодипін має високий рівень зв'язування з білками крові, гемодіаліз визнаний неефективним.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями, які спостерігалися під час застосування периндоприлу, індапаміду та амлодипіну окремо, є запаморочення, головний біль, парестезії, сонливість, дисгевзія, порушення зору, диплопія, дзвін у вухах, вертиго, пальпітація, припливи, артеріальна гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми), кашель, задишка, розлади з боку шлунково-кишкового тракту (біль у животі, запор, діарея, диспепсія, нудота, блювання, зміна ритму дефекації), свербіж, шкірні висипання, макулопапульозний висип, спазми м'язів, набряк щиколоток, астенія, набряк та втома, а також гіпокаліємія**.

Слід попередити пацієнта про необхідність звернутися до лікаря при появі ознак анурії/олігурії, припливів, а також депресії, потемніння сечі, нудоти, блювання, судом м'язів, сплутаності свідомості, що можуть свідчити про виникнення синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ).

Під час лікування периндоприлом, індапамідом або амлодипіном спостерігалися зазначені далі побічні реакції, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не може бути визначена за наявною інформацією).

Інфекції та інвазії. Риніт: *периндоприл* – дуже рідко, *амлодипін* – нечасто.

З боку кровоносної та лімфатичної систем. Еозинофілія: *периндоприл* – нечасто*; агранулоцитоз: *периндоприл та індапамід* – дуже рідко; апластична анемія: *індапамід* – дуже рідко; панцитопенія: *периндоприл* – дуже рідко; лейкопенія: *периндоприл, індапамід, амлодипін* – дуже рідко; нейтропенія: *периндоприл* – дуже рідко; гемолітична анемія: *периндоприл, індапамід* – дуже рідко; тромбоцитопенія: *периндоприл, індапамід, амлодипін* – дуже рідко.

З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості: *амлодипін* – дуже рідко, *індапамід* – нечасто.

З боку ендокринної системи. СНС АДГ: периндоприл - рідко.

З боку метаболізму та обміну речовин. Гіпоглікемія: *периндоприл* – нечасто*; гіперкаліємія, яка зникає після відміни препарату: *периндоприл* – нечасто*; гіпонатріємія: *периндоприл та індапамід* – нечасто*; гіперглікемія: *амлодипін* – дуже рідко; гіперкальціємія: *індапамід* – дуже рідко; зниження рівня калію в крові до стану гіпокаліємії**, у т.ч. серйозної у деяких пацієнтів групи високого ризику: *індапамід* – часто, гіпохлоремія (індапамід - рідко), гіпомагніємія (індапамід - рідко).

З боку психіки. Безсоння: *амлодипін* – нечасто; зміни настрою (включаючи тривожність): *амлодипін*, *периндоприл* – нечасто; депресія: *периндоприл та амлодипін* – нечасто; порушення сну: *периндоприл* – нечасто; сплутаність свідомості: *периндоприл* – дуже рідко, *амлодипін* – рідко.

З боку нервової системи. Запаморочення: *периндоприл та амлодипін* – часто; головний біль: *периндоприл та амлодипін* – часто, *індапамід* – рідко; парестезія: *периндоприл* – часто, *індапамід* – рідко, *амлодипін* – нечасто; сонливість: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – часто; гіпестезія: *амлодипін* – нечасто; дисгевзія: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; тремор: *амлодипін* – нечасто; непритомність: *периндоприл* – нечасто*, *індапамід* – частота невідома, *амлодипін* – нечасто;

гіпертонія: *амлодипін* – дуже рідко; периферична нейропатія: *амлодипін* – дуже рідко;

екстрапірамідні розлади (екстрапірамідний синдром): *амлодипін* – частота невідома; інсульт, потенційно внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ступеня ризику: *периндоприл* – дуже рідко; у разі печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії: *індапамід* – частота невідома.

З боку органів зору. Порушення зору: *периндоприл та амлодипін* – часто, *індапамід* – частота невідома; диплопія: *амлодипін* – часто; міопія: *індапамід* – частота невідома; нечіткість зору: *індапамід* – частота невідома; хоріоїдальний випіт: *індапамід* - частота невідома.

З боку органів слуху та лабіринту вуха. Дзвін у вухах: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; вертиго: *периндоприл* – часто, *індапамід* – рідко.

З боку серця. Пальпітація: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – часто; тахікардія: *периндоприл* – нечасто*; стенокардія: *периндоприл* – дуже рідко; аритмія (зокрема брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь): *периндоприл та індапамід* – дуже рідко, *амлодипін* – нечасто; інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з високим ступенем ризику: *периндоприл та амлодипін* – дуже рідко; пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes), яка може бути потенційно летальною: *індапамід* – частота невідома.

З боку судинної системи. Припливи: *амлодипін* – часто, *периндоприл* – рідко; гіпотензія (та пов’язані з нею симптоми): *периндоприл* – часто, *індапамід* – дуже рідко, *амлодипін* – нечасто; васкуліт: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – дуже рідко, феномен Рейно: *периндоприл* – частота невідома.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння. Кашель: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; задишка: *периндоприл та амлодипін* – часто; бронхоспазм: *периндоприл* – нечасто; еозинофільна пневмонія: *периндоприл* – дуже рідко.

З боку травної системи. Абдомінальний біль: *периндоприл та амлодипін* – часто; запор: *периндоприл та амлодипін* – часто, *індапамід* – рідко; діарея: *периндоприл та амлодипін* – часто; диспепсія: *периндоприл та амлодипін* – часто; нудота: *периндоприл та амлодипін* – часто, *індапамід* – рідко; блювання: *периндоприл* – часто, *індапамід та амлодипін* – нечасто; сухість у роті: *периндоприл та амлодипін* – нечасто, *індапамід* – рідко; зміна ритму дефекації: *амлодипін* – часто; гіперплазія ясен: *амлодипін* – дуже рідко; панкреатит: *периндоприл, індапамід та амлодипін* – дуже рідко; гастрит: *амлодипін* – дуже рідко.

З боку гепатобіліарної системи. Гепатит: *периндоприл та амлодипін* – дуже рідко, *індапамід* – частота невідома; жовтяниця: *амлодипін* – дуже рідко; порушення функції печінки: *індапамід* – дуже рідко.

З боку шкіри та підшкірної тканини. Свербіж: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; висип: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; макулопапульозні висипання: *індапамід* – часто; кропив’янка: *периндоприл та амлодипін* – нечасто, *індапамід* – дуже рідко; ангіоневротичний набряк: *периндоприл* – нечасто, *індапамід та амлодипін* – дуже рідко; алопеція: *амлодипін* – нечасто; пурпура: *індапамід та амлодипін* – нечасто; знебарвлення шкіри: *амлодипін* – нечасто; гіпергідроз: *периндоприл та амлодипін* – нечасто; екзантема: *амлодипін* – нечасто; реакція фотосенсибілізації: *периндоприл* – нечасто*, *індапамід* – частота невідома, *амлодипін* – дуже рідко; посилення симптомів псоріазу: *периндоприл* – рідко; пемфігоїд: *периндоприл* – нечасто*; мультиформна еритема: *периндоприл та амлодипін* – дуже рідко; синдром Стівенса–Джонсона: *індапамід та амлодипін* – дуже рідко; ексфоліативний дерматит: *амлодипін* – дуже рідко; токсичний епідермальний некроліз: *індапамід* – дуже рідко,

амлодипін – частота невідома; набряк Квінке: *амлодипін* – дуже рідко.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини. Спазми у м'язах: *периндоприл та амлодипін* – часто; набряк щиколоток: *амлодипін* – часто; артралгія: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – нечасто; міалгія: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – нечасто; біль у спині: *амлодипін* – нечасто; можливе посилення прояву наявного системного червоного вовчака: *індапамід* – частота невідома.

З боку нирок та системи сечовиділення. Порушення сечовипускання: *амлодипін* – нечасто; ніктурія: *амлодипін* – нечасто; полакіурія: *амлодипін* – нечасто; гостра ниркова недостатність: *периндоприл* – рідко, *індапамід* – дуже рідко; ниркова недостатність: *периндоприл* – нечасто, *індапамід* – дуже рідко; анурія/олігурія (рідко - периндоприл).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз. Еректильна дисфункція: *периндоприл, амлодипін та індапамід* – нечасто; гінекомастія: *амлодипін* – нечасто.

Загальні розлади. Астенія: *периндоприл та амлодипін* – часто; підвищена втомлюваність: *індапамід* – рідко, *амлодипін* – часто; набряк: *амлодипін* – дуже часто; біль у грудній клітці: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – нечасто; біль: *амлодипін* – нечасто; нездужання: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – нечасто; периферичні набряки: *периндоприл* – нечасто*; гіпертермія: *периндоприл* – нечасто*.

Дослідження. Збільшення маси тіла: *амлодипін* – нечасто; зменшення маси тіла: *амлодипін* – нечасто; підвищення рівня сечовини в крові: *периндоприл* – нечасто*; підвищення рівня креатиніну в крові: *периндоприл* – нечасто*; підвищення рівня білірубіну у крові: *периндоприл* – рідко; підвищення рівня печінкових ферментів: *периндоприл* – рідко, *індапамід* – частота невідома, *амлодипін* – дуже рідко; зниження рівня гемоглобіну та гематокриту: *периндоприл* – дуже рідко; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі: *індапамід* – частота невідома; підвищення рівня глюкози крові: *індапамід* – частота невідома; підвищення рівня сечової кислоти в крові: *індапамід* – частота невідома.

Ушкодження, отруєння та ускладнення прийому. Падіння: *периндоприл* – нечасто*.

*Частота побічних реакцій, виявлених за допомогою спонтанних повідомлень, розрахована за даними клінічних досліджень.

**Під час досліджень II та III фаз порівняння 1,5 та 2,5 мг індапаміду аналіз калію у плазмі крові показав дозозалежний ефект індапаміду:

Індапамід 1,5 мг: калій у плазмі крові < 3,4 ммоль/л спостерігався у 10 % пацієнтів та < 3,2 ммоль/л у 4 % пацієнтів після 4–6 тижнів лікування. Через 12 тижнів лікування середній показник зменшення рівня калію у плазмі крові становив 0,23 ммоль/л.

Індапамід 2,5 мг: калій у плазмі крові < 3,4 ммоль/л спостерігався у 25 % пацієнтів та < 3,2 ммоль/л у 10 % пацієнтів після 4–6 тижнів лікування. Через 12 тижнів лікування середній показник зменшення рівня калію у плазмі крові становив 0,41 ммоль/л.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які

підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 9 блістерів 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.