ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПЕРІНДОПРЕС® А

(PERINDOPRES A)

Склад:

діючі речовини: периндоприл/ амлодипін

ПЕРІНДОПРЕС® А 4 мг/5 мг

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

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

ПЕРІНДОПРЕС® А 8 мг/10 мг

1 таблетка містить: периндоприлу трет-бутиламіну 8 мг (що відповідає 6,676 мг периндоприлу) та амлодипіну безилату 13,870 мг (що відповідає 10 мг амлодипіну);

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

ПЕРІНДОПРЕС® А 4 мг/5 мг: таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричної форми з фаскою.

ПЕРІНДОПРЕС® А 8 мг/10 мг: таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричної форми з фаскою.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори АПФ, комбінації. Інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів. Периндоприл та амлодипін. Код АТХ С09В В04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Периндоприл

Периндоприл – інгібітор ферменту, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ). Перетворювальний фермент або кіназа - це екзопептидаза, яка робить можливим перетворення ангіотензину I у судинозвужувальний ангіотензин II, а також спричиняє розпад вазодилататора брадикініну до неактивного гептапептиду. Інгібування АПФ призводить до зменшення концентрації ангіотензину II у плазмі крові, що підвищує активність реніну у плазмі крові (за рахунок пригнічення негативного зворотного зв'язку на вивільнення реніну) та знижує секрецію альдостерону. Оскільки АПФ інактивує брадикінін, інгібірування АПФ також призводить до підвищення активності циркулюючої та місцевої калікреїнкінінової системи (і таким чином також призводить до активації системи простагландинів). Цей механізм дії зумовлює зниження артеріального тиску інгібіторами АПФ і частково відповідає за появу деяких побічних ефектів (наприклад, кашель).

Периндоприл діє через свій активний метаболіт – периндоприлат. Інші ж метаболіти не демонструють активності в інгібуванні АПФ в експериментальних умовах.

Клінічна ефективність та безпека

Артеріальна гіпертензія

Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при всіх ступенях артеріальної гіпертензії - легкому, помірному та тяжкому. Зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається як у положенні лежачи, так і в положенні стоячи.

Периндоприл зменшує опір периферичних судин, що призводить до зниження артеріального тиску. Внаслідок цього збільшується периферичний кровотік без впливу на частоту серцевих скорочень. Зазвичай збільшується і нирковий кровотік, у той час як швидкість клубочкової фільтрації не змінюється. Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4−6 годин після одноразового прийому та зберігається не менше 24 годин: співвідношення T/P (максимальна ефективність/мінімальна ефективність упродовж доби) периндоприлу становить 87−100 %. Артеріальний тиск знижується швидко. У пацієнтів, які відповіли на лікування, нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця та зберігається без виникнення тахіфілаксії. У разі припинення застосування периндоприлу ефекту відміни не виникає. Периндоприл зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Клінічні дослідження довели, що периндоприл має судинорозширювальні властивості. Він покращує еластичність великих артерій та зменшує співвідношення товщини стінки до просвіту судини у малих артерій.

Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з доведеною стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС)

Дослідження EUROPA – це міжнародне мультицентрове рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження, яке тривало 4 роки. 12218 дорослих пацієнтів були рандомізовані на групи: 6110 пацієнтів приймали 8 мг периндоприлу тертбутиламіну (еквівалентно периндоприлу аргініну 10 мг) та 6108 пацієнтів приймали плацебо. У дослідженні брали участь пацієнти із підтвердженою ІХС та без клінічно підтвердженої серцевої недостатності. Загалом 90 % пацієнтів перенесли в анамнезі інфаркт міокарда та/або операцію з реваскуляризації. Більшість пацієнтів у дослідженні отримували периндоприл додатково до стандартної терапії: дезагрегантами, гіполіпідемічними лікарськими засобами та β-блокаторами. Головними критеріями оцінки ефективності була комбінована точка: серцево-судинна летальність, нелетальний інфаркт міокарда та/або зупинка серця з подальшим

успішним запуском. Результатом терапії периндоприлом тертбутиламіном у дозі 8 мг (еквівалентно периндоприлу аргініну 10 мг) 1 раз на добу стало достовірне абсолютне зменшення значення первинної кінцевої точки дослідження на 1,9 % (зменшення відносного ризику на 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

Амлодипін

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 гладеньких м'язів міокарда та судин.

Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений прямою релаксуючою дією на гладеньку мускулатуру судин. Точний механізм, за допомогою якого амлодипін зменшує прояви стенокардії, повністю не визначено, але амлодипін зменшує загальну ішемію навантаження завдяки таким діям:

- амлодипін розширює периферичні артеріоли і таким чином знижує загальний периферичний опір (постнавантаження). Оскільки частота серцевих скорочень не змінюється, зниження навантаження на серце зменшує споживання енергії міокардом та його потребу у кисні;

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

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією прийом амлодипіну 1 раз на добу забезпечує клінічно виражене зниження артеріального тиску протягом 24 годин як у положенні лежачи, так і в положенні стоячи. Завдяки повільному початку дії амлодипін не спричиняє гострої гіпотензії.

У пацієнтів зі стенокардією прийом амлодипіну 1 раз на добу збільшує загальний час фізичного навантаження, час до виникнення нападу стенокардії та збільшує час до виникнення депресії сегмента ST на 1 мм, знижує частоту нападів стенокардії та зменшує потребу у застосуванні нітрогліцерину. З прийомом амлодипіну не пов'язані будь-які негативні метаболічні прояви або зміни рівня ліпідів у плазмі крові, тому його можна застосовувати пацієнтам з астмою, цукровим діабетом та подагрою.

Пацієнти з ІХС

Ефективність амлодипіну у запобіганні клінічних подій у пацієнтів з ІХС була оцінена у незалежному мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з участю 1997 пацієнтів (порівняння амлодипіну до еналаприлу щодо обмеження випадків тромбозу (Дослідження CAMELOT)). Протягом 2 років 663 пацієнти приймали амлодипін у дозі 5−10 мг, 673 пацієнти приймали еналаприл у дозі 10−20 мг та 655 пацієнтів приймали плацебо додатково до стандартної терапії статинами, β-блокаторами, діуретиками та ацетилсаліциловою кислотою. Основні результати з ефективності наведено у Таблиці 1. Результати свідчать про те, що лікування амлодипіном було пов'язано з меншою кількістю випадків госпіталізації з приводу стенокардії та операцій реваскуляризації у пацієнтів з ІХС.

Таблиця 1.

Кількість випадків значних клінічних результатів у дослідженні CAMELOT

Частота кардіоваскулярних подій, кількість (%)				Амлодипін vs плацебо	
Результати	Амлодипін	Плацебо	Еналаприл	Відносний ризик (95 % CI)	p значення
Первинна кінцева точка Небажані кардіоваскулярні події	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,0)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Окремі складові					
Коронарна реваскуляризація.	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Госпіталізація з приводу стенокардії.	51 (17,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нелетальний інфаркт міокарда.	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Інсульт або транзиторна ішемічна атака.	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Кардіоваскулярна летальність.	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Госпіталізація з приводу застійної серцевої недостатності.	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Зупинка серця з подальшим запуском.	0	4 (0,6)	1 (0,1)	–	0,04
Вперше виявлені захворювання периферичних судин.	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,5-13,4)	0,24

–

Застосування пацієнтам із серцевою недостатністю

Дослідження з гемодинаміки та клінічні дослідження з контролем навантаження з участю пацієнтів із серцевою недостатністю (функціональний клас II-IV за NYHA) показали, що амлодипін не призводив до клінічного погіршення за результатами показників переносимості фізичних навантажень, фракцією викиду лівого шлуночка та клінічною симптоматикою.

Метою плацебо-контрольованого дослідження PRAISE була оцінка впливу амлодипіну на стан пацієнтів із серцевою недостатністю (функціональний клас III-IV за NYHA), які приймали дигоксин, діуретики та інгібітори АПФ. Дослідження показало, що застосування амлодипіну не призводило до підвищення ризику летальності або підвищення ризику захворюваності/летальності, пов’язаних із серцевою недостатністю. PRAISE-2 – довготривале плацебо-контрольоване дослідження. Мета дослідження – оцінити вплив амлодипіну на пацієнтів із серцевою недостатністю (функціональний клас III-IV за NYHA), без клінічних симптомів або об’єктивних даних, які підтверджують або лежать в основі ішемічної хвороби. Пацієнти, які брали участь у дослідженні, тривалий час приймали інгібітори АПФ, препарати дигіталісу та діуретики. Дослідження показало, що амлодипін не впливає на загальну кардіоваскулярну летальність. У рамках дослідження прийом амлодипіну асоціювався з підвищенням кількості повідомлень щодо набряку легенів.

ALLHAT – дослідження різних типів лікування для попередження серцевих нападів

Рандомізоване подвійне сліпе дослідження захворюваності/летальності ALLHAT (Антигіпертензивне та гіполіпідемічне лікування для профілактики серцевих нападів)

проводилося у пацієнтів з легкою і помірною артеріальною гіпертензією для порівняння сучасних терапевтичних засобів: амлодипіну у дозі 2,5 – 10 мг/добу (блокатор кальцієвих каналів) або лізиноприлу у дозі 10 – 40 мг/добу (інгібітор АПФ) як терапії першої лінії та тіазидного діуретика хлорталідону у дозі 12,5 – 25 мг/добу.

У дослідженні брали участь 33357 пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком від 55 років, які спостерігалися в середньому протягом 4,9 року. Пацієнти мали хоча б один додатковий кардіоваскулярний фактор ризику, у тому числі: попередній інфаркт міокарда або інсульт > 6 місяців до включення у дослідження або підтвердження іншого атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (загалом 51,5 %), діабет II типу (36,1 %), дисліпідемію ЛВЩ (ліпопротеїди високої щільності) < 35 мг/дл (11,6 %), гіпертрофію лівого шлуночка, що була встановлена на електрокардіограмі або під час ехокардіографії (20,9 %), паління (21,9 %).

Первинна кінцева точка дослідження була комбінованою і складалася з летальних ускладнень ІХС або нелетального інфаркту міокарда. Статистично достовірної різниці за показниками первинної кінцевої точки між терапією на основі амлодипіну та терапією на основі хлорталідону не виявлено: відносний ризик 0,98, 95 % CI(0,90 – 1,07) p=0,65. Щодо вторинних кінцевих точок, то частота виникнення серцевої недостатності (складова комбінованої серцево-судинної кінцевої точки) була достовірно вищою у групі, що приймала амлодипін, порівняно з групою, що приймала хлорталідон (10,2 % проти 7,7 %, відносний ризик 1,38, 95 % CI [1,25 – 1,52] p<0,001). Однак не було відзначено достовірної різниці за летальністю з будь-яких причин між терапією на основі амлодипіну та терапією на основі хлорталідону (відносний ризик 0,96, 95 % CI [0,89 – 1,02] p=0,20).

Властивості, спільні для периндоприлу та амлодипіну

Дослідження ASCOT-BLPA (Англо-скандинавське дослідження кардіоваскулярних наслідків – антигіпертензивна гілка) з вивчення захворюваності та летальності було проведено з участю 19257 пацієнтів віком від 40 до 79 років з артеріальною гіпертензією та наявністю щонайменше 3 із нижченаведених кардіоваскулярних факторів ризику: гіпертрофія лівого шлуночка (виявлена за даними ЕКГ або ехокардіографії), інші відхилення, виявлені на ЕКГ, цукровий діабет II типу, захворювання периферичних артерій, перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, чоловіча стать, вік від 55 років, мікроальбумінурія або протеїнурія, паління, співвідношення рівня загального холестерину плазми до холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) 6 і більше, сімейний анамнез раннього виникнення ІХС. Основною метою дослідження було оцінити та порівняти довготривалі ефекти двох режимів тривалої антигіпертензивної терапії на комбіновану кінцеву точку – нелетальний інфаркт міокарда (включаючи німий інфаркт міокарда) та летальні ускладнення ІХС, а саме – амлодипіну у комбінації з периндоприлом, який додавався у разі необхідності зниження тиску, порівняно з терапією атенололом у комбінації з діуретиком бендрофлуметіазидом, що додавався у разі необхідності зниження тиску. У кінці дослідження більшість пацієнтів (78 %, 14974 з 19242) отримували щонайменше два антигіпертензивні засоби та лише 15 % (1401 з 9634) та 9 % (857 з 9608) отримували монотерапію амлодипіном та атенололом відповідно. Дослідження було достроково зупинено в середньому через 5,5 року спостережень за рішенням Ради з моніторингу даних з безпеки (Data Safety Monitoring Board – DSMB), оскільки спостерігалася значно вища летальність у групі, де застосовувалась терапія на основі атенололу порівняно з групою із застосуванням амлодипіну.

За результатами дослідження відзначалося недостовірне зниження первинної кінцевої точки, що складалася з нелетального інфаркту міокарда (включаючи безсимптомний інфаркт міокарда) та летальних ускладнень ІХС на 10 % у групі пацієнтів, які застосовували комбінацію

амлодипін/периндоприл порівняно з групою атенолол/бендрофлуметіазид. Однак спостерігалося достовірне зниження всіх показників вторинних кінцевих точок (за винятком летальної та нелетальної серцевої недостатності) у групі пацієнтів, які отримували амлодипін/периндоприл.

Кінцеві точки:

Таблиця 2.

Вторинні кінцеві точки	Зниження відносного ризику	95 % CI	p
Нелетальний інфаркт міокарда (крім безсимптомного) летальна ІХС.	13 %	0,76-1,00	0,0458
Загальна коронарна кінцева точка.	13 %	0,79-0,96	0,007
Коронарні події та втручання.	16 %	0,78-0,90	<0,0001
Летальність з усіх причин.	11 %	0,81-0,99	0,0247
Серцево-судинна летальність.	24 %	0,65-0,90	0,0010
Летальний та нелетальний інсульт.	23 %	0,66-0,89	0,0003
Летальна та нелетальна серцева недостатність.	16 %	0,66-1,05	0,1257

Фармакокінетика.

Швидкість та ступінь всмоктування периндоприлу та амлодипіну як монопрепаратів, так і у складі фіксованої комбінації ПЕРІНДОПРЕС® А достовірно не відрізняються.

Периндоприл

Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 1 години. Період перетворення периндоприлу у плазмі крові становить 1 годину. Периндоприл є проліками. 27 % від загальної кількості прийнятого периндоприлу досягає кровотоку у вигляді активного метаболіту – периндоприлату. Крім активного метаболіту, периндоприлату, лікарський засіб утворює 5 метаболітів, які є неактивними. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3−4 години після прийому.

Вживання їжі зменшує перетворення периндоприлу у периндоприлат, отже, зменшується його біодоступність, тому добову дозу периндоприлу аргініну рекомендується приймати одноразово вранці перед їдою. Відзначається лінійна залежність між дозою периндоприлу та його концентрацією у плазмі крові. Об’єм розподілу незв’язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг. Зв’язування периндоприлату з білками плазми крові становить 20 %, головним чином з АПФ, але цей показник дозозалежний. Периндоприлат виводиться із сечею. Період остаточного напіввиведення незв’язаної фракції становить приблизно 17 годин. Стадія рівноважної концентрації у плазмі крові настає через 4 дні від початку лікування.

Виведення периндоприлату уповільнюється у пацієнтів літнього віку, а також у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»).
Тому звичайне медичне спостереження буде включати частий моніторинг рівня креатиніну та калію. Діалізний кліренс периндоприлату – 70 мл/хв. Кінетика периндоприлу змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс периндоприлу зменшується вдвічі. Однак кількість периндоприлату, що утворюється, не зменшується. Отже, таким хворим не потрібно коригувати дозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Амлодипін

Після перорального прийому терапевтичних доз амлодипіну він добре всмоктується і досягає максимальної концентрації у крові через 6−12 годин після прийому. Абсолютна біодоступність становить від 64 до 80 %. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що приблизно 97,5 % циркулюючого в крові амлодипіну зв'язується з білками плазми крові.

Вживання їжі не впливає на біодоступність амлодипіну. Період напіввиведення із плазми крові становить приблизно 35−50 годин, що дозволяє призначати лікарський засіб 1 раз на добу. Амлодипін головним чином метаболізується у печінці з утворенням неактивних метаболітів. 60 % метаболітів виводиться із сечею та 10 % - у незміненому вигляді.

Застосування пацієнтам літнього віку: час досягнення максимальної концентрації амлодипіну у людей літнього віку та молодших пацієнтів однаковий. У пацієнтів літнього віку відзначається тенденція до зниження кліренсу амлодипіну та, відповідно, збільшення площі фармакокінетичної кривої концентрація-час AUC та періоду напіввиведення. Підвищення AUC та часу напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю відповідало віковим особливостям досліджуваних пацієнтів.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки: існує дуже обмежена кількість клінічних даних щодо призначення амлодипіну пацієнтам із порушеннями 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.

Артеріальна гіпертензія та/або ішемічна хвороба серця (якщо необхідне лікування периндоприлом та амлодипіном).

Протипоказання.

Пов'язані з периндоприлом:

- підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-яких інших інгібіторів АПФ;

- ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ;

- уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;

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

- одночасне застосування з препаратами, які містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

- одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном. ПЕРІНДОПРЕС® А не застосовувати раніше, ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (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 функціонуючої нирки (див. розділ «Особливості застосування»).

Пов'язані з амлодипіном:

- тяжка артеріальна гіпотензія;

- підвищена чутливість до діючої речовини або до похідних дигідропіридину;

- шок, включаючи кардіогенний шок;

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

- серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда з нестабільною гемодинамікою.

Пов'язані з препаратом ПЕРІНДОПРЕС® А:

Усі вищезазначені протипоказання, пов'язані з кожним з компонентів препарату, стосуються фіксованої комбінації ПЕРІНДОПРЕС® А.

- Підвищена чутливість до будь-якої допоміжної речовини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані з периндоприлом

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

Лікарські засоби, що підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки це

підвищує ризик 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 інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вільдагліптином) може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що спричиняють гіперкаліємію. Рівень калію в сироватці крові зазвичай залишається у межах норми, але у деяких пацієнтів, які застосовують лікарський засіб ПЕРІНДОПРЕС® А, може виникнути гіперкаліємія. Деякі лікарські засоби або терапевтичні класи лікарських засобів можуть спричинити гіперкаліємію, а саме: аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, НПЗЗ, гепарини, імуносупресори, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм та фіксована комбінація із сульфаметоксазолом (ко-тримоксазол). Одночасний прийом вказаних лікарських засобів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії. Тому одночасне застосування лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® А з вищезазначеними препаратами не рекомендовано. Якщо одночасне застосування цих речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий моніторинг калію у сироватці крові.

<u>Одночасне застосування протипоказано</u> (див. розділ «Протипоказання»)

Аліскірен. У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, або пацієнтів із порушеннями функції нирок ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності і летальності підвищується.

Екстракорпоральні методи лікування. Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран із високою гідравлічною проникністю (наприклад, поліакрилонітрилових) та аферез ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) із застосуванням декстрану сульфату, 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 лікарських засобів.

<u>Не рекомендується одночасне застосування</u> (див. розділ «Особливості застосування»)

Аліскірен. У будь-яких інших пацієнтів, як і у хворих на цукровий діабет або пацієнтів із порушеннями функції нирок, ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності і летальності підвищується.

За опублікованими даними відомо, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або цукровим діабетом з ураженням органів-мішеней *одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину* супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС).

Подвійна блокада (тобто комбінація інгібітора АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II)

може бути застосована в індивідуальних випадках з ретельним контролем функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

Естрамустин. Існує ризик збільшення частоти виникнення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Калійзберігаючі діуретики (наприклад, триамтерен, амілорид та інші), солі калію.

Виникнення гіперкаліємії (можливо, летальної), особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю (адитивний гіперкаліємічний ефект). Зазначені препарати не рекомендовані для одночасного застосування з периндоприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Однак якщо одночасне призначення цих речовин необхідне, їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий контроль калію плазми крові. Щодо застосування спіронолактону при серцевій недостатності див. розділ «Препарати, одночасне призначення з якими потребує особливої уваги».

Літій. Одночасний прийом літію та інгібіторів АПФ не рекомендується через можливість виникнення зворотного збільшення концентрації літію у сироватці крові та, відповідно, підвищення його токсичності (тяжкої нейротоксичності). Однак, якщо необхідність такої комбінації обґрунтована, рекомендується контролювати концентрацію літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, одночасне призначення з якими потребує особливої уваги

Епідеміологічні дослідження припускають, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та цукрознижувальних засобів (інсулін, пероральні цукрознижувальні засоби) може призвести до посилення цукрознижувального ефекту з ризиком розвитку гіпоглікемії. Найчастіше цей феномен може виникати у перші тижні комбінованого лікування та у разі ниркової недостатності.

Діуретики. У пацієнтів, які приймають діуретики, та особливо у тих, у кого порушений водно-електролітний баланс, можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту знижується у разі відміни діуретика, підвищення об’єму циркулюючої крові або споживання солі перед початком терапії периндоприлом, яку 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 дійретика прийом інгібітори 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). Особливої уваги потребує одночасне застосування еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу з низькими дозами інгібітора АПФ. У разі недотримання рекомендацій щодо призначення такої комбінації існує ризик виникнення гіперкаліємії (можливо, летальної) під час лікування пацієнтів із серцевою недостатністю II-IV класу за NYHA та фракцією викиду <40 %, які раніше лікувалися інгібітором АПФ та петльовим діуретиком. Перед призначенням такої комбінації слід упевнитися у відсутності гіперкаліємії та порушення функції нирок. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг каліємії та креатинінемії щотижнево під час першого місяця лікування

та щомісячно надалі.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ), у тому числі ацетилсаліцилова кислота (≥3 г на добу). Можливе послаблення антигіпертензивного ефекту під час одночасного застосування інгібіторів АПФ з НПЗЗ, такими як ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори ЦОГ-2, неселективні НПЗЗ. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗЗ може призвести до підвищення ризику погіршення функції нирок, у тому числі імовірності розвитку гострої ниркової недостатності, підвищення рівня калію у плазмі крові, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок в анамнезі. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, зокрема пацієнтам літнього віку. Пацієнтам необхідно відновити водний баланс та контролювати функцію нирок на початку лікування такою комбінацією та періодично впродовж лікування.

Препарати, одночасне призначення з якими потребує уваги

Симпатоміметики можуть послаблювати антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

Золото. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, включаючи периндоприл, та ін'єкційних препаратів золота (натрію ауротіомалат) рідко можуть виникнути реакції, подібні до тих, що виникають при застосуванні нітратів (почервоніння обличчя, припливи, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія).

Взаємодії, пов'язані з амлодипіном

Не рекомендується одночасне застосування

Дантролен (інфузія). В експериментальних дослідженнях після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно спостерігалися фібриляція шлуночків серця з летальним наслідком та кардіоваскулярний колапс у поєднанні з гіперкаліємією. Враховуючи можливість виникнення гіперкаліємії, рекомендовано уникати одночасного призначення антагоністів кальцію, таких як амлодипін, пацієнтам зі злоякісною гіпертермією та пацієнтам, у яких припускається наявність злоякісної гіпертермії.

Препарати, одночасне застосування з якими потребує особливої обережності

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

Інгібітори CYP3A4. Одночасне застосування амлодипіну з високоактивними або помірними інгібіторами CYP3A4 (інгібіторами протеаз, азольними протигрибковими засобами, макролідами, такими як еритроміцин або кларитроміцин, верапамілом або дилтіаземом) може спричиняти підвищення концентрації амлодипіну. Клінічний прояв вищезазначених фармакокінетичних змін може бути більш вираженим у пацієнтів літнього віку. У таких випадках необхідно проводити клінічний моніторинг та коригувати дозу. Існує підвищений ризик виникнення артеріальної гіпотензії у пацієнтів, які приймають кларитроміцин у комбінації з амлодипіном. Таким пацієнтам рекомендоване ретельне спостереження.

Препарати, одночасне призначення з якими потребує уваги

При застосуванні амлодипіну з іншими лікарськими засобами з антигіпертензивними

властивостями можливий адитивний антигіпертензивний ефект.

Такролімус. Під час одночасного застосування з амлодипіном існує ризик підвищення рівня такролімусу в крові. Для уникнення токсичного впливу такролімусу необхідно контролювати його рівень у крові та у разі необхідності підбирати його дозу пацієнтам, яким додається амлодипін.

Інгібітори механістичної мішені рапаміцину (mTOR). Такі інгібітори mTOR, сиролімус, темсиролімус та еверолімус є субстратами CYP3A. Амлодипін належить до інгібіторів CYP3A слабкої дії. При одночасному застосуванні з інгібіторами mTOR амлодипін може збільшувати концентрацію інгібіторів mTOR.

Циклоспорин. Дослідження взаємодії циклоспорину та амлодипіну з участю здорових добровольців або інших людей не проводили. Виняток становлять пацієнти після трансплантації нирки, у яких спостерігалися коливання концентрації циклоспорину з підвищенням в середньому від 0 до 40 %. Пацієнтам після трансплантації нирки, які приймають амлодипін та циклоспорин, слід контролювати рівень циклоспорину у крові та у разі необхідності зменшити дозу циклоспорину.

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

Інші комбінації

У клінічних дослідженнях щодо взаємодій доведено, що амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину та варфарину.

Не рекомендується застосовувати амлодипін разом із грейпфрутом або грейпфрутовим соком, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність може збільшуватися, що призведе до посилення гіпотензивного ефекту.

Взаємодії, пов'язані з фіксованою комбінацією ПЕРІНДОПРЕС® А

Лікарські засоби, одночасне застосування з якими потребує особливої обережності

Баклофен посилює антигіпертензивний ефект. Необхідно контролювати артеріальний тиск та функцію нирок, при необхідності проводити корекцію дози.

Лікарські засоби, одночасне призначення з якими потребує уваги

- Антигіпертензивні засоби (такі як ß-блокатори) та вазодилататори:

одночасне застосування цих засобів може посилити гіпотензивний ефект периндоприлу та амлодипіну.

Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або з іншими вазодилататорами може спричинити подальше зниження артеріального тиску, тому їх слід призначати з обережністю.

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

- Альфа-блокатори (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): посилюють антигіпертензивний ефект та підвищують ризик виникнення ортостатичної гіпотензії.

- Аміфостин: може посилювати антигіпертензивний ефект амлодипіну.

- Трициклічні антидепресанти/антипсихотропні засоби/анестетики: посилюють антигіпертензивний ефект та підвищують ризик виникнення ортостатичної гіпотензії.

Особливості застосування.

Усі застереження, пов'язані з кожним із компонентів лікарського засобу, стосуються фіксованої комбінації ПЕРІНДОПРЕС® А.

Особливі застереження, пов'язані з периндоприлом

Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк. Під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, повідомлялося про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Побічні реакції»). Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках необхідно терміново припинити прийом лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® А і встановити необхідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. У випадках, коли набряк розповсюджується лише у зоні обличчя та губ, стан пацієнта зазвичай покращується без лікування, призначення антигістамінних лікарських засобів може бути корисним для зменшення симптомів.

Ангіоневротичний набряк, пов'язаний із набряком гортані, може призвести до летального наслідку. У випадках, коли набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань з імовірним виникненням обструкції дихальних шляхів, необхідне термінове проведення невідкладної терапії, яка може включати введення адреналіну та/або підтримання прохідності дихальних шляхів. Пацієнт повинен знаходитися під постійним медичним наглядом до повного та стійкого зникнення симптомів.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, що не був пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку при прийомі інгібіторів АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

У пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ повідомляли про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку кишечнику. У таких пацієнтів відзначався абдомінальний біль (з нудотою та блюванням або без них); у деяких випадках попереднього ангіоневротичного набряку обличчя не спостерігалося та рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз ангіоневротичного набряку кишечнику було встановлено під час комп'ютерної томографії або ультразвукового дослідження, або під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітора АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. Під час проведення диференційного діагнозу абдомінального болю, що виникає у пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, необхідно враховувати можливість виникнення ангіоневротичного набряку кишечнику (див. розділ «Побічні реакції»).

Одночасне застосування периндоприлу з 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 інгібіторів АПФ з інгібіторами нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад рацекадотрилом), інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вільдагліптином) може призвести до підвищення 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»). Слід з обережністю розпочинати лікування рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вільдагліптином) у пацієнтів, які вже застосовують інгібітори АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ЛПНЩ. Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення небезпечних для життя анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час проведення плазмаферезу ЛПНЩ із застосуванням декстрасульфату. Розвитку анафілактоїдних реакцій можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припиняти лікування інгібіторами АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії. Повідомляли про можливість виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час десенсибілізуючого лікування лікарськими засобами, що містять бджолину отруту. Цих реакцій можна уникнути при тимчасовому припиненні застосування інгібіторів АПФ, але реакції можуть виникнути знову при необережному поновленні лікування.

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія. Серед пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам із колагенозами, під час терапії імуносупресорами, алопуринолом або прокаїнамідом, або при поєднанні цих обтяжливих факторів, особливо якщо є порушення функції нирок. У деяких пацієнтів відзначався розвиток серйозних інфекційних захворювань, іноді – резистентних до інтенсивної антибіотикотерапії. Якщо периндоприл потрібно призначати таким пацієнтам, рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Також пацієнти мають знати, що необхідно сповіщати про будь-який прояв інфекційного захворювання (біль у горлі, гарячка).

Реноваскулярна гіпертензія. У пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом 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 супроводжуватися лише незначними змінами рівня креатиніну у сироватці крові навіть у пацієнтів з однобічним стенозом ниркової артерії.

Подвійна блокада РААС. Існують дані, що одночасний прийом інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому подвійна блокада РААС шляхом одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендована (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 з діабетичною нефропатією.

Первинний альдостеронізм. Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом зазвичай не відповідають на лікування антигіпертензивними лікарськими засобами, які діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензинової системи. Тому таким пацієнтам застосовувати даний лікарський засіб не рекомендується.

Запобіжні заходи, пов'язані з периндоприлом

Гіпотензія. Інгібітори АПФ можуть спричинити раптове зниження артеріального тиску. Симптоматична гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою гіпертензією та частіше виникає у пацієнтів із гіповолемією, наприклад при терапії діуретиками, під час безсольової дієти, при гемодіалізі, діареї або блюванні, або у пацієнтів із тяжкою ренін-залежною гіпертензією (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). У пацієнтів з високим ризиком виникнення симптоматичної гіпотензії, а також у пацієнтів з ІХС або з цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може спричинити розвиток інфаркту міокарда або інсульту, під час застосування лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® А слід ретельно контролювати артеріальний тиск, функцію нирок, а також концентрацію калію у сироватці крові.

При виникненні гіпотензії пацієнта необхідно перевести у горизонтальне положення та, у разі необхідності, ввести внутрішньовенно 0,9 % розчин хлориду натрію. Транзиторна гіпотензія на початку лікування не є протипоказанням для подальшого прийому лікарського засобу, який зазвичай можна продовжувати, після відновлення об'єму циркулюючої крові та нормалізації артеріального тиску.

Стеноз аортального та мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія. Інгібітори АПФ слід з обережністю призначати пацієнтам зі стенозом мітрального клапана та обструкцією виходу з лівого шлуночка (аортальний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія).

Порушення функції нирок. При наявності ниркової недостатності (кліренс креатиніну <60 мл/хв) рекомендується індивідуальний підбір доз кожного з компонентів лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Рутинний моніторинг рівня калію та креатиніну в крові є частиною звичайної медичної практики для пацієнтів із порушеннями функції нирок (див. розділ «Побічні реакції»). На тлі прийому інгібіторів АПФ у деяких пацієнтів *із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки* може спостерігатися оборотне підвищення концентрації сечовини у крові та креатиніну у сироватці крові. Це більш характерно для пацієнтів із нирковою недостатністю. Наявність реноваскулярної гіпертензії підвищує ризик виникнення тяжкої гіпотензії та ниркової недостатності. У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких до початку лікування не було виявлено реноваскулярних захворювань, розвивалося підвищення сечовини крові та креатиніну сироватки крові, зазвичай незначне та тимчасове, особливо коли периндоприл призначали одночасно з діуретиком. Це більш характерно для пацієнтів з уже існуючими порушеннями функції нирок.

Печінкова недостатність. Рідко прийом інгібіторів АПФ був пов'язаний із синдромом, який розпочинається з холестатичної жовтяниці та розвивається у швидкоплинний некроз печінки,

іноді з летальним наслідком. Механізм виникнення цього синдрому невідомий. Пацієнти, у яких на тлі прийому інгібітора АПФ розвивається жовтяниця або відбувається значне підвищення рівня печінкових ферментів, повинні припинити прийом інгібітора АПФ та отримати відповідне медичне обстеження та лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Расові особливості. Інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, периндоприл 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.

Кашель. Повідомлялося про виникнення кашлю під час прийому інгібіторів АПФ. Цей кашель непродуктивний, тривалий і припиняється після відміни лікарського засобу. Кашель, спричинений прийомом інгібіторів АПФ, повинен бути частиною диференційного діагнозу кашлю.

Хірургічне втручання/анестезія. При хірургічному втручанні або при проведенні анестезії, особливо під час застосування анестетика, який призводить до зниження артеріального тиску, ПЕРІНДОПРЕС® А може блокувати утворення ангіотензину II після компенсаторного вивільнення реніну. Лікарський засіб слід відмінити за один день до хірургічного втручання. Якщо розвилася гіпотензія і вважається, що вона спричинена саме цим механізмом, стан хворого можна нормалізувати збільшенням об’єму циркулюючої крові.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові, інгібітори АПФ можуть спричиняти гіперкаліємію, оскільки пригнічують вивільнення альдостерону. У пацієнтів з нормальною функцією нирок цей ефект зазвичай незначний. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність або зниження функції нирок, вік (понад 70 років), цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування з калійзберігаючими діуретиками (спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амілорид), із харчовими добавками, що містять калій, або замінниками солі з калієм; або прийом інших лікарських засобів, що спричиняють підвищення концентрації калію у сироватці крові (гепарин, ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол) і особливо антагоністів альдостерону або блокаторів рецепторів ангіотензину. Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозної, іноді летальної аритмії. Пацієнтам, які застосовують інгібітори АПФ, слід з обережністю застосовувати калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину, а також проводити ретельний моніторинг рівня калію у сироватці крові та функції нирок. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доречним, їх слід застосовувати з обережністю та часто контролювати рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів із цукровим діабетом, які приймають пероральні цукрознижувальні засоби або отримують інсулін, необхідно ретельно контролювати рівень глікемії протягом першого місяця терапії інгібіторами АПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Запобіжні заходи, пов’язані з амлодипіном

Безпеку та ефективність застосування амлодипіну у стані гіпертонічного кризу доведено не було.

Серцева недостатність. Таким пацієнтам призначати амлодипін слід з обережністю. У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні з участю пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (III-IV функціональних класів за NYHA) при застосуванні амлодипіну частота випадків розвитку ангіоневротичного набряку легень була вищою порівняно із застосуванням плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»). Антагоністи кальцію, включаючи амлодипін, необхідно призначати з обережністю пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, тому що вони можуть підвищувати ризик розвитку кардіоваскулярних подій та летальності у майбутньому.

Печінкова недостатність. У пацієнтів із порушеннями функції печінки період напіввиведення амлодипіну подовжений та значення AUC високе; рекомендації щодо дозування не визначені. Тому лікування амлодипіном необхідно розпочинати з найнижчих доз та з обережністю як при ініціації лікування, так і під час підвищення доз. Пацієнтами із порушенням функції печінки тяжкого ступеня може бути необхідним поступовий підбір доз та ретельний моніторинг.

Пацієнти літнього віку. Підвищення доз у пацієнтів літнього віку повинно відбуватися з обережністю (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Спосіб застосування та дози»).

Ниркова недостатність Таким пацієнтам амлодипін можна застосовувати у звичайних дозах. Коливання концентрації амлодипіну у плазмі крові не залежать від ступеня ниркової недостатності. Амлодипін не виводиться під час діалізу.

Запобіжні заходи, пов'язані з лікарським засобом ПЕРІНДОПРЕС® А

Важлива інформація про допоміжні речовини. До складу лікарського засобу входить *лактоза*, тому якщо у пацієнта встановлено непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Взаємодії. Одночасне застосування літію, калійзберігаючих лікарських засобів, харчових добавок, що містять калій або дандролену з ПЕРІНДОПРЕС® А, не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® А протипоказане у період вагітності.

Застосування лікарського засобу не рекомендоване у період годування груддю. У разі необхідності застосування лікарського засобу годування груддю слід припинити.

Вагітність

Периндоприл. Застосування інгібіторів АПФ протипоказане у період вагітності. Переконливих епідеміологічних доказів тератогенного ризику при застосуванні інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності немає, однак не можна виключати невелике підвищення цього ризику. У тих випадках, коли продовження лікування інгібіторами АПФ вважається обов'язковим, пацієнтки, які планують вагітність, повинні бути переведені на альтернативні антигіпертензивні засоби, які мають підтверджені дані про безпеку при застосуванні у період вагітності. Якщо в період лікування підтверджується вагітність, лікування інгібіторами АПФ

слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним. Відомо, що прийом інгібіторів АПФ під час II та III триместрів вагітності призводить до фетотоксичності (порушення функції нирок, маловоддя, уповільнення формування кісткової тканини черепа) та до неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо ж прийом інгібіторів АПФ мав місце з II триместру вагітності, рекомендовано ультразвукове обстеження функцій нирок та будови черепа новонародженого. За новонародженими, чиї матері у період вагітності приймали інгібітори АПФ, слід спостерігати для своєчасного виявлення і корекції артеріальної гіпотензії.

Амлодипін. Даних щодо безпеки застосування амлодипіну у вагітних жінок дотепер недостатньо.

У дослідженнях на тваринах токсичний вплив на репродуктивність спостерігався під час введення високих доз. Застосування лікарського засобу у період вагітності рекомендоване тільки у разі відсутності безпечнішого альтернативного лікування та коли захворювання має більший ризик для матері та плода.

Період годування груддю

Периндоприл. Не рекомендоване застосування периндоприлу у період годування груддю у зв'язку з відсутністю даних. Під час годування груддю бажано призначити альтернативне лікування із більш дослідженим профілем безпеки, особливо під час годування новонародженого або недоношеного немовляти.

Амлодипін. Амлодипін проникає у грудне молоко. Доза, отримана немовлям, оцінювалася на міжквартальній основі і знаходиться в діапазоні 3-7 % з максимальним значенням 15 % від прийнятої матір'ю дози. Вплив амлодипіну на немовлят невідомий. Рішення щодо продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення лікування амлодипіном слід приймати, беручи до уваги користь від годування груддю для дитини та користь від лікування амлодипіном для матері.

Фертильність

Периндоприл. Вплив на репродуктивну функцію або фертильність відсутній.

Про зворотні біохімічні зміни у голівці сперматозоїда повідомляли у деяких пацієнтів, які лікувалися блокаторами кальцієвих каналів. Клінічні дані щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність є недостатніми. Відомо, що у дослідженні на щурах було виявлено побічну дію на фертильність самців щурів.

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

Дослідження щодо впливу лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® А на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводили. Амлодипін може чинити незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Можливе порушення реакції водія у разі виникнення запаморочення, головного болю, слабкості, стомлюваності або нудоти. Рекомендовано бути обережними, особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Дорослим слід призначати 1 таблетку на добу одноразово, бажано вранці перед їдою. Таблетка не підлягає поділу.

Дозу слід підбирати індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням показань для застосування, перебігу захворювання та показників артеріального тиску.

Максимальна добова доза – 1 таблетка ПЕРІНДОПРЕС® А 8 мг/10 мг на добу.

Пацієнти з груп ризику – див. розділ «Особливості застосування».

Пацієнти з порушеннями функції нирок та пацієнти літнього віку (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Виведення периндоприлату знижується у пацієнтів з нирковою недостатністю та у пацієнтів літнього віку, тому під час лікування необхідно проводити частий контроль рівня креатиніну і калію.

ПЕРІНДОПРЕС® А можна призначати пацієнтам із кліренсом креатиніну ≥ 60 мл/хв та не слід призначати пацієнтам із кліренсом креатиніну <60 мл/хв. Таким пацієнтам рекомендується індивідуальний підбір дози кожного із компонентів лікарського засобу окремо.

За умови доброї переносимості дозування амлодипіну є однаковим для пацієнтів молодого та літнього віку. Для пацієнтів літнього віку рекомендований звичайний режим дозування, але підвищення дози необхідно виконувати з обережністю.

Концентрація амлодипіну у плазмі крові не залежить від ступеня порушення функції нирок.

Амлодипін не виводиться під час діалізу.

Пацієнти з порушеннями функції печінки (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Відсутні рекомендації щодо дозування для пацієнтів із легкими та помірними порушеннями функції печінки, тому підбір дози повинен бути обережним, розпочинати слід з найнижчих доз (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Для вибору оптимальної початкової та підтримувальної дози лікарського засобу пацієнтам із порушеннями функції печінки необхідно окремо підбирати дозу амлодипіну та периндоприлу. Дослідження щодо фармакокінетики амлодипіну у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки не проводили. Пацієнтам із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня прийом амлодипіну слід розпочинати з найнижчих доз та поступово підвищувати.

Діти.

ПЕРІНДОПРЕС® А не рекомендується призначати дітям через відсутність досліджень з участю цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Про випадки передозування лікарського засобу ПЕРІНДОПРЕС® А не повідомляли. Дані щодо свідомого передозування *амлодипіну* обмежені.

Симптоми. Наявні дані дозволяють припустити, що прийом дуже великих доз може призвести до надмірної периферичної вазодилатації та ймовірного виникнення рефлекторної тахікардії. Повідомляли про виражену, можливо, тривалу системну гіпотензію та шок з летальним наслідком.

Рідко повідомляли про некардіогенний набряк легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відтермінованим початком (через 24-48 годин після застосування) і потребувати штучної вентиляції легень. Ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду можуть бути провокативними факторами.

Лікування. Клінічно виражена гіпотензія, спричинена передозуванням амлодипіну, потребує активної кардіоваскулярної допомоги, зокрема частого моніторингу функції серця та респіраторної функції, надання пацієнту горизонтального положення з припіднятими нижніми кінцівками, та потребує уважного нагляду за об’ємом циркулюючої крові та сечовиділенням.

Призначення вазоконстриктора може бути корисним у відновленні тонусу судин та артеріального тиску, якщо відсутні протипоказання. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може допомогти усуненню наслідків блокади кальцієвих каналів.

У деяких випадках є доречним промивання шлунка. Дослідження з участю здорових добровольців продемонструвало, що прийом активованого вугілля через 2 години після прийому 10 мг амлодипіну знижує швидкість абсорбції амлодипіну в організмі. У системному кровообігу амлодипін має високий рівень зв’язування з білками крові, тому призначення гемодіалізу не ефективне.

Інформація про передозування *периндоприлу* обмежена. При передозуванні інгібіторів АПФ можуть виникнути гіпотензія, циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, пальпітація, брадикардія, запаморочення, тривожність та кашель.

При передозуванні рекомендується внутрішньовенне введення розчину хлориду натрію 0,9 %. При виникненні гіпотензії пацієнту необхідно надати горизонтальне положення.
Слід розглянути можливість проведення інфузії з ангіотензином II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів. Периндоприл може бути виведений із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). При виникненні стійкої до лікування брадикардії може бути рекомендоване застосування штучного водія ритму. Необхідно встановити постійний моніторинг за основними показниками життєдіяльності, рівнем концентрації електролітів та креатиніну в сироватці крові.

Побічні реакції.

Найчастіші побічні реакції, про які повідомлялося при окремому застосуванні периндоприлу та амлодипіну: набряки, сонливість, запаморочення, головний біль (особливо на початку лікування), порушення смаку (дисгевзія), парестезія, порушення зору (включаючи двоїння в очах), дзвін у вухах, вертиго, пальпітація, припливи, гіпотензія (та пов’язані з нею симптоми), задишка, кашель, біль у животі, нудота, блювання, диспепсія, зміна ритму дефекації, діарея,

запор, свербіж, висипання, екзантема, набряк суглобів (набряк щиколоток), спазми м’язів, підвищена втомлюваність, астенія.

При застосуванні периндоприлу або амлодипіну спостерігалися побічні реакції, які наведені окремо і класифіковані згідно зі словником стандартизованої медичної термінології MedDRA за системами організму та з такою частотою виникнення: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); рідко (≥1/10000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10000); частота невідома (не може бути визначена згідно з наявною інформацією).

Таблиця 3.

Системи органів за класифікацією MedDRA	Побічні реакції	Частота	
		Амлодипін	Периндоприл
Інфекції та інвазії	Риніт	нечасто	дуже рідко
З боку системи крові та лімфатичної системи	Еозинофілія	–	нечасто*
	Лейкопенія/нейтропенія (див. розділ «Особливості застосування»)	дуже рідко	дуже рідко
	Агранулоцитоз або панцитопенія (див. розділ «Особливості застосування»)	–	дуже рідко
	Тромбоцитопенія (див. розділ «Особливості застосування»)	дуже рідко	дуже рідко
	Ензимоспецифічна гемолітична анемія у пацієнтів з уродженою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (див. розділ «Особливості застосування»)	–	дуже рідко
З боку імунної системи	Гіперчутливість	дуже рідко	нечасто
З боку метаболізму та обміну речовин	Гіпоглікемія (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)	–	нечасто*
	Гіперкаліємія, що зникає після відміни препарату (див. розділ «Особливості застосування»)	–	нечасто*
	Гіпонатріємія	–	нечасто*
	Гіперглікемія	дуже рідко	–
Психічні розлади	Безсоння	нечасто	–
	Порушення настрою (включаючи тривожність)	нечасто	нечасто
	Депресія	нечасто	нечасто
	Порушення сну	–	нечасто

Системи органів за класифікацією MedDRA	Побічні реакції	Частота	
		Амлодипін	Периндоприл
З боку нервової системи	Сонливість (особливо на початку лікування)	часто	нечасто*
	Запаморочення (особливо на початку лікування)	часто	часто
	Головний біль (особливо на початку лікування)	часто	часто
	Тремор	нечасто	–
	Спотворення смаку (дисгевзія)	нечасто	часто
	Гіпоестезія	нечасто	–
	Парестезія	нечасто	часто
	Непритомність	нечасто	нечасто*
	Сплутаність свідомості	рідко	дуже рідко
	Гіпертонус	дуже рідко	–
	Периферична нейропатія	дуже рідко	–
	Цереброваскулярні події можуть виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»)	–	дуже рідко
	Екстрапірамідні розлади (екстрапірамідний синдром)	частота невідома	–
З боку органів зору	Порушення зору	часто	часто
	Двоїння в очах	часто	–
З боку органів слуху та лабіринту	Дзвін у вухах	нечасто	часто
	Вертиго	–	часто
З боку серця	Пальпітація	часто	нечасто*
	Тахікардія	–	нечасто*
	Стенокардія (див. розділ «Особливості застосування»)	–	дуже рідко
	Інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»)	дуже рідко	дуже рідко
	Аритмія (в тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь)	нечасто	дуже рідко
З боку судинної системи	Припливи	часто	–
	Гіпотензія (та пов’язані з нею симптоми)	нечасто	часто
	Феномен Рейно	-	частота невідома
	Васкуліт	дуже рідко	нечасто*
	Приплив жару	-	рідко*
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Задишка	часто	часто
	Кашель	нечасто	часто
	Бронхоспазм	–	нечасто
	Еозинофільна пневмонія	–	дуже рідко

Системи органів за класифікацією MedDRA	Побічні реакції	Частота	
		Амлодипін	Периндоприл
З боку гепатобіліарної системи	Гепатит, жовтяниця	дуже рідко	–
	Цитолітичний або холестатичний гепатит (див. розділ «Особливості застосування»)	–	дуже рідко
	Підвищення рівня печінкових ферментів (переважно спричинені холестазом)	дуже рідко	–
З боку шлунково-кишкового тракту	Гіперплазія ясен	дуже рідко	–
	Біль у животі	часто	часто
	Нудота	часто	часто
	Блювання	нечасто	часто
	Диспепсія	часто	часто
	Зміна ритму дефекації	часто	–
	Сухість у роті	нечасто	нечасто
	Діарея	часто	часто
	Запор	часто	часто
	Панкреатит	дуже рідко	дуже рідко
	Гастрит	дуже рідко	–
З боку шкіри та підшкірної тканини	Ангіоневротичний набряк Квінке	дуже рідко	–
	Ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»)	дуже рідко	нечасто
	Мультиформна еритема	дуже рідко	дуже рідко
	Алопеція	нечасто	–
	Пурпура	нечасто	–
	Знебарвлення шкіри	нечасто	–
	Гіпергідроз	нечасто	нечасто
	Свербіж	нечасто	часто
	Висипання, екзантема	нечасто	часто
	Кропив’янка (див. розділ «Особливості застосування»)	нечасто	нечасто
	Реакції фоточутливості	дуже рідко	нечасто*
	Пухирчатка	–	нечасто*
	Посилення симптомів псоріазу	–	рідко
	Синдром Стівенса-Джонсона	дуже рідко	–
	Ексфоліативний дерматит	дуже рідко	–
	Токсичний епідермальний некроліз	частота невідома	–
З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини	Набряк суглобів (набряк щиколоток)	часто	–
	Артралгія	нечасто	нечасто*
	Міалгія	нечасто	нечасто*
	Спазми м’язів	часто	часто
	Біль у спині	нечасто	–
З боку нирок та сечовидільної системи	Порушення сечовипускання, ніктурія, полакіурія (часте сечовипускання)	нечасто	–
	Ниркова недостатність	–	нечасто
	Гостра ниркова недостатність	–	рідко
	Анурія/олігурія	–	рідко

Системи органів за класифікацією MedDRA	Побічні реакції	Частота	
		Амлодипін	Периндоприл
З боку ендокринної системи	Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ)	–	рідко
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Еректильна дисфункція	нечасто	нечасто
	Гінекомастія	нечасто	–
Загальні розлади	Набряки	дуже рідко	–
	Периферичні набряки	–	нечасто*
	Підвищена втомлюваність	часто	–
	Біль у грудній клітці	нечасто	нечасто
	Астенія	часто	часто
	Біль	нечасто	–
	Нездужання	нечасто	–
	Гіпертермія	–	нечасто*
– Результати лабораторних досліджень	Збільшення маси тіла, зменшення маси тіла	нечасто	–
	Підвищення рівня сечовини у крові	–	нечасто*
	Підвищення рівня креатиніну у крові	–	нечасто*
	Підвищення рівня білірубіну у крові	–	рідко
	Підвищення рівня печінкових ферментів	–	рідко
	Зниження рівня гемоглобіну та гематокриту	–	дуже рідко
Ушкодження, отруєння та ускладнення прийому	Падіння	–	нечасто*

*Частоту було розраховано за даними спонтанних повідомлень про побічні реакції, виявлені у процесі клінічних досліджень.

–

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

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 контурній чарунковій упаковці; по 3 контурні чарункові упаковки в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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