ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПЕРІНДОПРЕС®

(PERINDOPRES)

Склад:

діюча речовина: периндоприл;

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

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

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), монокомпонентні. Периндоприл. Код АТХ С09А А04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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 (через механізм зворотного зв’язку) та знижує секрецію альдостерону. Оскільки АПФ інактивує брадикінін, інгібірування АПФ також призводить до підвищення активності циркулюючої та місцевої калікреїн-кінінової системи (що також призводить до активації системи простагландинів). Цей механізм дії зумовлює зниження артеріального тиску інгібіторами АПФ і частково відповідає за появу деяких побічних ефектів (наприклад, кашлю).

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

Артеріальна гіпертензія.

Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при всіх ступенях артеріальної гіпертензії: легкій, помірній та тяжкій; зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається у хворого як у положенні лежачи, так і 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, тоді як швидкість клубочкової фільтрації переважно не змінюється.

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

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

У разі припинення застосування периндоприлу ефекту відміни не виникає.

Периндоприл зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

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

Комбінована терапія із тіазидним діуретиком має адитивний синергічний ефект. Комбінація інгібітора АПФ і тіазидного діуретика також зменшує ризик гіпокаліємії, спричиненої діуретиком.

Серцева недостатність.

В ході експериментальних досліджень застійну серцеву недостатність було спричинено перев’язуванням коронарної артерії, після чого доведено, що Періндопрес® зменшує гіпертрофію міокарда та надмірну кількість субендокардіального колагену, відновлює співвідношення міозину до ізоензиму та знижує частоту виникнення реперфузійної аритмії.

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

Дослідження з участю пацієнтів із серцевою недостатністю продемонстрували:

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

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

Фармакокінетика.

Абсорбція.

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

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

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

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

Розподіл.

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

Виведення.

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

Особливі групи пацієнтів.

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

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.

Клінічні характеристики.

Показання.

– Артеріальна гіпертензія.

– Серцева недостатність.

– Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями.

– Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів із документально підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця.

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

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, або до будь-якого іншого інгібітора АПФ.

– Ангіоневротичний набряк в анамнезі після застосування інгібітора АПФ.

– Ідіопатичний або спадковий ангіоневротичний набряк.

– Одночасне призначення із лікарськими засобами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам, із нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м^2) або хворим на цукровий діабет (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном. Застосування лікарського засобу Періндопрес® не можна розпочинати 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»).

– Вагітність або період планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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 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 периндоприлу 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 із рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад, лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вілдагліптином) підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що спричиняють гіперкаліємію.

Рівень калію в сироватці крові зазвичай залишається в межах норми, але у деяких пацієнтів, які застосовують лікарський засіб Періндопрес®, може виникнути гіперкаліємія. Деякі лікарські засоби або терапевтичні класи лікарських засобів можуть спричинити гіперкаліємію, а саме: аліскірен, солі калію, калійзберігальні діуретики (наприклад, спіронолактон, триамтерен або амілорид), інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гепарини, імуносупресори, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм та котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки триметоприм діє як калійзберігальний діуретик, подібно до амілориду. Одночасний прийом вказаних лікарських засобів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії. Тому одночасне застосування лікарського засобу Періндопрес® із зазначеними препаратами не рекомендоване. Якщо одночасне застосування цих речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та проводити ретельний моніторинг рівня калію у сироватці крові.

Одночасне застосування протипоказано.

Аліскірен. Одночасне застосування аліскірену і периндоприлу протипоказано хворим на цукровий діабет і пацієнтам із порушеною функцією нирок – з огляду на підвищений ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок, кардіоваскулярної захворюваності і летальності — не рекомендовано всім іншим групам пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такими як високопроточні мембрани для діалізу або гемофільтрації (наприклад, поліакрилові мембрани) та для аферезу ліпопротеїдів низької щільності з декстрансульфатом, підвищують ризик виникнення тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). У разі необхідності такого лікування слід розглянути можливість використання діалізної мембрани іншого типу або застосування іншого класу антигіпертензивних препаратів.

Сакубітрил/валсартан. Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки одночасне інгібування неприлізину та АПФ 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 не рекомендоване.

Аліскірен. Одночасне застосування аліскірену і периндоприлу не рекомендується будь-яким пацієнтам через підвищення ризику виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок, кардіоваскулярної захворюваності та летальності, а хворим на цукровий діабет і пацієнтам із порушеною функцією нирок таке одночасне застосування взагалі протипоказано.

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

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

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). У пацієнтів, які одночасно застосовують ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), підвищується ризик розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги.

Протидіабетичні засоби (інсулін, пероральні цукрознижувальні засоби). Згідно з епідеміологічними дослідженнями 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 пацієнтів із нирковою недостатністю.

Баклофен. У разі одночасного застосування баклофену посилюється антигіпертензивний ефект. Може бути потрібним контроль артеріального тиску і відповідна зміна дози антигіпертензивних засобів.

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

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

При застійній серцевій недостатності на тлі прийому діуретика. Прийом 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.

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

– у випадку недотримання рекомендацій щодо призначення даної комбінації існує ризик виникнення гіперкаліємії (можливо, летальної) під час лікування пацієнтів із серцевою недостатністю II–IV класу за NYHA [Нью-Йоркська кардіологічна асоціація] та фракцією викиду < 40 %, які попередньо лікувалися інгібітором АПФ та петльовим діуретиком;

– перед призначенням такої комбінації слід упевнитися у відсутності гіперкаліємії та ниркової недостатності;

– рекомендовано проводити ретельний моніторинг каліємії та креатинінемії щотижнево під час першого місяця лікування і щомісячно надалі.

НПЗЗ, включаючи ацетилсаліцилову кислоту ≥ 3 г/добу. Можливе послаблення антигіпертензивного ефекту під час одночасного застосування інгібіторів АПФ з НПЗЗ, такими як: ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори ЦОГ-2, неселективні НПЗЗ. Одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗЗ збільшує ризик погіршення функції нирок, у тому числі розвитку гострої ниркової недостатності, підвищення рівня калію у плазмі крові, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок в анамнезі. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, зокрема пацієнтам літнього віку. Пацієнтам слід відновити водний баланс, а також необхідно приділити увагу моніторингу функції нирок одразу після призначення комбінованої терапії та періодично надалі.

Рацекадотрил. Відомо, що інгібітори АПФ (наприклад, периндоприл) можуть спричинити розвиток ангіоневротичного набряку. Цей ризик зростає при одночасному застосуванні з рацекадотрилом (лікарським засобом, який використовується для лікування гострої діареї).

Інгібітори mTOR (наприклад сиролімус, еверолімус, темсиролімус). У пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори mTOR, підвищується ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування, що потребує деякої уваги.

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

Гліптини (лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин, вільдагліптин). У пацієнтів, яким призначено комбінацію гліптину й інгібітора АПФ, підвищується ризик виникнення ангіоедеми внаслідок того, що гліптин знижує активність дипептилпептидази-IV (ДПП-IV).

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

Симпатоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

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

Особливості застосування.

Стабільна ішемічна хвороба серця.

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

Артеріальна гіпотензія.

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

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

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

Стеноз аортального та мітрального клапанів / гіпертрофічна кардіоміопатія.

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

Ниркова недостатність.

У разі ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) початкову дозу периндоприлу слід призначати відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а далі – залежно від відповіді пацієнта на лікування. Для таких пацієнтів зазвичай рекомендується постійний моніторинг рівня калію та креатиніну (див. розділ «Побічні реакції»).

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

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

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

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

Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі.

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

Пацієнти після трансплантації нирки.

Досвід щодо призначення периндоприлу трет-бутиламіну пацієнтам після нещодавно

перенесеної операції з трансплантації нирки відсутній.

Реноваскулярна гіпертензія.

У разі призначення інгібіторів АПФ пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки підвищується ризик виникнення гіпотензії та ниркової недостатності (див. розділ «Протипоказання»). Сприятливим фактором може бути лікування діуретиками. Втрата функції нирок може проявлятися мінімальними змінами у рівні креатиніну сироватки крові навіть у пацієнтів зі стенозом артерії однієї з нирок.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.

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

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

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

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

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 нейтральної ендопептидази (НЕП), наприклад рацекадотрилу, й інгібіторів АПФ також підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому перед початком лікування інгібіторами НЕП (наприклад, рацекадотрилом) у пацієнтів, які застосовують периндоприл, слід провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик.

Пацієнти, які одночасно лікуються інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вілдагліптином), належать до групи підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку, наприклад набряку дихальних шляхів чи 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, вілдагліптином) пацієнтам, які вже застосовують інгібітори АПФ.

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

Рідко у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час проведення плазмаферезу ЛПНЩ з використанням декстрансульфату можуть виникнути небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Розвитку анафілактоїдних реакцій можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припиняти лікування інгібіторами АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час десенсибілізуючого лікування лікарськими засобами, що містять бджолину отруту, можуть виникати анафілактоїдні реакції, які загрожують життю. Цих реакцій можна уникнути, якщо тимчасово припинити застосування інгібітора АПФ, але реакції можуть виникнути знову при необережному проведенні провокаційних проб.

Печінкова недостатність.

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

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія.

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

Расовий фактор.

Інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, периндоприл менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові цих пацієнтів.

Кашель.

Були повідомлення про виникнення кашлю на тлі терапії інгібіторами АПФ.

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

Хірургічне втручання/анестезія.

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

Гіперкаліємія.

У деяких пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, зокрема периндоприлу, прослідковувалося збільшення концентрації калію у сироватці крові. Інгібітори АПФ можуть спричиняти гіперкаліємію, оскільки пригнічують вивільнення альдостерону. У пацієнтів із нормальною функцією нирок цей ефект зазвичай незначний. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать: ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік (понад 70 років), цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігальних діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, триамтерену або амілориду), харчових добавок, що містять калій, замінників солі з калієм або інших лікарських засобів, які спричинюють підвищення концентрації калію в сироватці крові (наприклад, гепарин, ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол), особливо антагоністів альдостерону або блокаторів рецепторів ангіотензину. Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігальних діуретиків або замінників солі з калієм, особливо пацієнтам із порушенням функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозну, іноді летальну аритмію. Пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ, слід з обережністю застосовувати калійзберігальні діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину, а також потрібно проводити ретельний моніторинг рівня калію у сироватці крові та функції нирок. Якщо одночасне застосування периндоприлу і будь-якої із зазначених речовин вважається доцільним, їх слід застосовувати з обережністю та з частим моніторингом рівня калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти, хворі на цукровий діабет.

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

взаємодій»).

Літій.

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

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

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

Подвійна блокада РААС.

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

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 і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Первинний альдостеронізм.

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не відповідають на лікування антигіпертензивними препаратами, які діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензинової системи. Тому таким пацієнтам застосовувати цей лікарський засіб не рекомендується.

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

Допоміжні речовини.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

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

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

Фертильність. Вплив на репродуктивну здатність або фертильність відсутній.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

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

Таблетки рекомендовано приймати 1 раз на добу вранці перед їдою.

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

Артеріальна гіпертензія.

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

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

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

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

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

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

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

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

Серцева недостатність.

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

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

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

Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями.

Рекомендована початкова доза становить 2 мг (½ таблетки лікарського засобу Періндопрес® 4 мг) 1 раз на добу вранці. Після 2 тижнів лікування дозу збільшувати до 4 мг (1 таблетка лікарського засобу Періндопрес® 4 мг) 1 раз на добу вранці.

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

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

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

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

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

Таблиця 1.

Підбір доз при нирковій недостатності

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

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

Пацієнти з печінковою недостатністю.

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

Діти.

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

Передозування.

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

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

Побічні реакції.

Профіль безпеки периндоприлу відповідає профілю безпеки інгібіторів АПФ.

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

Слід попередити пацієнта про необхідність звернутись до лікаря при появі ознак анурії/олігурії, приливів жару, а також депресії, потемніння сечі, нудоти, блювання, судом м’язів, сплутаності свідомості, що можуть свідчити про виникнення синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ).

Далі зазначені побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні периндоприлу під час клінічних досліджень та в післяреєстраційний період. Частота виникнення побічних реакцій визначається так: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, <1/10), нечасто (≥ 1/1000, <1/100), рідко (≥ 1/10000, <1/1000), рідкісні (< 1/10000), частота невідома (не можна визначити згідно за наявною інформацією).

Таблиця 2.

Системи органів згідно з MedDRA	Побічні реакції	Частота
З боку органів зору	Порушення зору	Часто
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Дзвін у вухах	Часто

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Кашель	Часто
	Задишка	Часто
	Бронхоспазм	Нечасто
	Еозинофільна пневмонія	Рідкісні
	Риніт	Рідкісні
З боку шлунково-кишкового тракту	Біль у животі	Часто
	Запор	Часто
	Діарея	Часто
	Спотворення смаку (дисгевзія)	Часто
	Диспепсія	Часто
	Нудота	Часто
	Блювання	Часто
	Сухість у роті	Нечасто
	Панкреатит	Рідкісні
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	Цитолітичний або холестатичний гепатит (див. розділ «Особливості застосування»)	Рідкісні
З боку нирок та сечовидільної системи	Ниркова недостатність	Нечасто
	Гостра ниркова недостатність	Рідкісні
	Анурія/олігурія	Рідко
З боку ендокринної системи	Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ)	Рідко
З боку обміну речовин, метаболізму	Гіпоглікемія (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)	Нечасто*
	Гіперкаліємія, яка зникає після відміни лікарського засобу (див. розділ «Особливості застосування»)	Нечасто*
	Гіпонатріємія	Нечасто*
З боку нервової системи	Запаморочення	Часто
	Головний біль	Часто
	Парестезія	Часто
	Вертиго	Часто
	Сонливість	Нечасто*
	Непритомність	Нечасто*
	Сплутаність свідомості	Рідкісні
З боку психіки	Зміни настрою	Нечасто
	Порушення сну	Нечасто
	Депресія	Нечасто
З боку серця	Пальпітація	Нечасто*
	Тахікардія	Нечасто*
	Стенокардія (див. розділ «Особливості застосування»)	Рідкісні
	Аритмія	Рідкісні
	Інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з високим ризиком (див. розділ «Особливості застосування»)	Рідкісні

З боку судинної системи	Гіпотензія (та пов’язані з нею симптоми)	Часто
	Васкуліт	Нечасто*
	Інсульт може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з високим ризиком (див. розділ «Особливості застосування»)	Рідкісні
	Припливи жару	Рідко
	Феномен Рейно	Частота невідома
З боку крові та лімфатичної системи	Еозинофілія	Нечасто*
	Агранулоцитоз або панцитопенія	Рідкісні
	Зниження рівня гемоглобіну та гематокриту	Рідкісні
	Лейкопенія/нейтропенія	Рідкісні
	Гемолітична анемія у пацієнтів з уродженою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (див. розділ «Особливості застосування»)	Рідкісні
	Тромбоцитопенія	Рідкісні
З боку імунної системи	Реакції гіперчутливості, включаючи анафілактоїдні реакції (див. розділ «Особливості застосування»)	Нечасто
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Свербіж	Часто
	Шкірні висипи	Часто
	Кропив’янка (див. розділ «Особливості застосування»)	Нечасто
	Ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»)	Нечасто
	Реакції фоточутливості	Нечасто*
	Пемфігоїд	Нечасто*
	Гіпергідроз	Нечасто
	Посилення симптомів псоріазу	Рідко*
	Мультиформна еритема	Рідкісні
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Судоми м’язів	Часто
	Артралгія	Нечасто*
	Міалгія	Нечасто*
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Еректильна дисфункція	Нечасто
Загальні розлади	Астенія	Часто
	Біль у грудній клітці	Нечасто*
	Нездужання	Нечасто*
	Периферичні набряки	Нечасто*
	Гіпертермія	Нечасто*
Лабораторні показники	Підвищення рівня сечовини у крові	Нечасто*
	Підвищення креатиніну у плазмі крові	Нечасто*
	Підвищення рівня білірубіну у плазмі крові	Рідко
	Підвищення рівня печінкових ферментів	Рідко

Ушкодження, отруєння та ускладнення прийому	Падіння	Нечасто*

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