ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Пренеса^{Ò}

(Prenessa^{Ò})

Склад:

діюча речовина: периндоприл;

1 таблетка містить 2 мг або 4 мг, або 8 мг периндоприлу у вигляді солі терт-бутиламіну;

допоміжні речовини: кальцію хлорид гексагідрат, лактози моногідрат, кросповідон, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 2 мг: від білого до майже білого кольору круглі, трохи двоопуклі, зі скошеними краями;

таблетки по 4 мг: від білого до майже білого кольору овальні, трохи двоопуклі, зі скошеними краями та насічкою з одного боку;

таблетки 8 мг: від білого до майже білого кольору круглі, трохи двоопуклі, зі скошеними краями та насічкою з одного боку.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

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

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

Фармакодинамічний ефект

Артеріальна гіпертензія

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

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

Як правило, збільшується і нирковий кровоток, тоді як швидкість клубочкової фільтрації (ШКР) зазвичай 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 з тіазидним діуретиком проявляє адитивний синергічний ефект. Комбінація інгібітору АПФ та тіазидного діуретика також зменшує ризик гіпокаліємії, спричиненої діуретиком.

Серцева недостатність

В експериментальних дослідженнях застійна серцева недостатність спричинена перев’язуванням коронарної артерії та доведено, що периндоприл зменшує гіпертрофію міокарда та надмірну кількість субендокардіального колагену, відновлює співвідношення міозину до ізоензиму та знижує частоту виникнення реперфузійної аритмії.

Периндоприлу тертбутиламін 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 м’язового кровотоку у міокарді.

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

Клінічна ефективність та безпека

Пацієнти зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС)

EUROPA – це міжнародне мультицентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження, яке тривало 4 роки. 12218 пацієнтів віком від 18 років були рандомізовані на групи: 6110 пацієнтів приймали 8 мг периндоприлу та 6108 пацієнтів приймали плацебо. У дослідженні приймали участь пацієнти з підтвердженою ІХС та без клінічних симптомів серцевої недостатності. Загалом 90 % пацієнтів перенесли в анамнезі інфаркт міокарда та/або операцію з реваскуляризації. Більшість пацієнтів у дослідженні отримувала периндоприл на додаток до стандартної терапії: дезагрегантів, гіполіпідемічних препаратів та β-блокаторів.

Основним критерієм ефективності було встановлено сукупну оцінку виникнення серцево-судинної летальності, нелетального інфаркту міокарда та/або зупинки серця з подальшим успішним запуском. Лікування периндоприлом у дозі 8 мг 1 раз на добу призвело до достовірного абсолютного зменшення показника первинної кінцевої точки дослідження на 1,9 % (зменшення відносного ризику на 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] – $p<0,001$). У пацієнтів з інфарктом міокарда та/або реваскуляризацією в анамнезі спостерігалося абсолютне зниження на 2,2 % показника первинної кінцевої точки, що відповідає зниженню відносного ризику на 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,6] – $p<0,001$) порівняно до плацебо.

Застосування дітям

Безпеку та ефективність застосування периндоприлу у дітей та підлітків до 18 років встановлено не було.

У відкритому клінічному дослідженні без груп порівняння 62 дітям віком від 2 до 15 років, у яких швидкість клубочкової фільтрації становила > 30 мл/хв/1,73 м^2, призначали периндоприл у середній дозі 0,07 мг/кг. Дозу препарату підбирали індивідуально, з підвищенням до максимальної 0,135 мг/кг/добу залежно від профілю пацієнта та відповіді артеріального тиску

на лікування. 59 пацієнтів приймали участь у дослідженні протягом 3 місяців, 36 пацієнтів продовжили лікування як мінімум до 24 місяців (середня тривалість дослідження 44 місяці). Систолічний та діастолічний артеріальний тиск залишався стабільним (від моменту включення пацієнта у дослідження до останнього візиту) у пацієнтів, які попередньо лікувалися іншими антигіпертензивними препаратами та знижувався у пацієнтів, які попередньо не отримували лікування. Більше 75 % дітей мали систолічний та діастолічний артеріальний тиск нижче 95-го перцентиля під час їх останнього візиту у дослідженні. Профіль безпеки застосування у дітей відповідав відомому профілю безпеки периндоприлу.

Дані клінічних досліджень при подвійній блокаді ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Супутнє застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II було досліджено у двох широкомасштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone і Ramipril Global Endpoint Trial) і VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)].

ONTARGET — дослідження з участю пацієнтів із серцево-судинним чи цереброваскулярним захворюванням в анамнезі або цукровим діабетом II типу, що супроводжується ознаками ураження органа-мішені. VA NEPHRON-D — дослідження з участю пацієнтів із цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією.

Дослідження не виявили значущого сприятливого впливу для пацієнтів із захворюваннями нирок та/або серцево-судинної системи і на летальність від них, тоді як порівняно з монотерапією відзначався підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотонії. Враховуючи схожість фармакодинамічних властивостей, ці результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Супутнє застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II протипоказано пацієнтам з діабетичною нефропатією.

ALTITUDE (дослідження аліскірену при діабеті II типу із використанням кінцевих точок серцево-судинного захворювання та захворювання нирок) — дослідження переваг лікування при додаванні аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецептора ангіотензину II пацієнтів з цукровим діабетом II типу та/або хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням. Дослідження було припинено раніше у зв’язку з підвищеним ризиком небажаних наслідків. Летальність від серцево-судинних захворювань, випадки виникнення інсульту а також повідомлення про небажані явища і серйозні ускладнення (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія і порушення функції нирок) були найчастішими у групі, яка приймала аліскірен, порівняно з групою плацебо.

Фармакокінетика.

Абсорбція

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

Периндоприл є проліками. 27 % від загальної кількості прийнятого периндоприлу визначається в крові у вигляді активного метаболіту – периндоприлату. Крім активного метаболіту – периндоприлату, препарат утворює 5 метаболітів, які є неактивними.

Максимальна концентрація периндоприлату у сироватці крові досягається через 3–4 години після прийому.

Прийом їжі зменшує перетворення периндоприлу у периндоприлат, отже, зменшується його біодоступність, тому добову дозу периндоприлу рекомендується приймати одноразово вранці перед їдою.

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

Розподіл

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

Виведення

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

Особливі групи пацієнтів

Літній вік

Виведення периндоприлату уповільнюється у пацієнтів літнього віку, а також у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю.

Порушення функції нирок

Рекомендовано підбирати дозу для пацієнтів із нирковою недостатністю, враховуючи ступінь недостатності (кліренсу креатиніну). Діалізний кліренс периндоприлату – 70 мл/хв.

Порушення функції печінки

Кінетика периндоприлу змінюється у пацієнтів із цирозом печінки: печінковий кліренс периндоприлу зменшується вдвічі. Однак кількість периндоприлату, що утворюється, не зменшується. Отже, таким пацієнтам 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-якого іншого компонента препарату, а також до інших інгібіторів АПФ.

– Наявність ангіоневротичного набряку в анамнезі, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ (див. розділ «Особливості застосування»).

– Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

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

– Період вагітності або планування вагітності.

– Одночасне застосування з терапією сакубітрилом/валсартаном (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Екстракорпоральні 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»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дані клінічних досліджень свідчать, що подвійна блокада 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 з застосуванням одного препарату, що впливає на РААС (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Лікарські засоби що спричиняють гіперкаліємію

Деякі лікарські засоби або терапевтичні класи лікарських засобів можуть спричинити

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

Одночасне застосування протипоказано (див. розділ «Протипоказання»)

Аліскірен

У пацієнтів із цукровим діабетом або пацієнтів з порушеною функцією нирок ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності і летальності підвищується.

Екстракорпоральне лікування призводить 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, що може призвести до підвищення ризику виникнення тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). У разі необхідності такого лікування слід розглянути можливість використання діалізних мембран різного типу або призначення різних класів антигіпертензивних препаратів.

Сакубітрил/валсартан

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

Одночасне застосування не рекомендоване (див. розділ «Особливості застосування»)

Аліскірен

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

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину

За даними літератури відомо, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або з 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 до монотерапії препаратами, що впливають на РААС. Подвійна блокада (тобто комбінація інгібітору АПФ з блокаторами рецепторів ангіотензину II) може бути застосована в індивідуальних випадках та під ретельним контролем функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

Естрамустин

Підвищується ризик виникнення побічних реакції, таких як ангіоневротичний набряк

(ангіоедема).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

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

Калійзберігаючі діуретики (наприклад тріамтерен, амілорид), добавки калію або замінники солей, що містять калій

Хоча калій зазвичай залишається у межах норми, у деяких пацієнтів, які отримують периндоприл, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, тріамтерен або амілорид), добавки калію або замінники солі, що містять калій, можуть призвести до значного збільшення рівня калію у сироватці крові. Слід також дотримуватися обережності при одночасному застосуванні периндоприлу з іншими агентами, що підвищують вміст калію в сироватці крові, наприклад, з триметопримом та котримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик амілорид. Тому одночасне застосування периндоприлу з вищезазначеними препаратами не рекомендується. Але якщо одночасне призначення вищезазначених речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та ретельно контролювати рівень калію у сироватці крові.

Літій

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

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги

Протидіабетичні засоби (інсулін, пероральні цукрознижувальні засоби)

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

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

Діуретики, які не містять калій

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

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

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

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

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон)

У разі одночасного застосування еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу з низькими дозами інгібітору АПФ необхідно:

- 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 шкалою Нью-Йоркською кардіологічної асоціації (NYHA) та фракцією викиду < 40 %, які попередньо 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 засоби (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 та НПЗЗ може призвести до збільшення ризику погіршення функції нирок, у тому числі імовірності розвитку гострої ниркової недостатності, підвищення рівня калію у плазмі крові, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок в анамнезі. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, зокрема пацієнтам літнього віку. Пацієнтам слід відновити водний баланс, а також необхідно приділити увагу контролю функції нирок одразу після призначення комбінованої терапії та періодично надалі.

Рацекадотрил

Відомо, що лікування інгібіторами АПФ (наприклад периндоприлом) може спричинити розвиток ангіоневротичного набряку. Цей ризик може збільшуватися при одночасному застосуванні з рацекадотрилом (лікарським засобом, який використовується для лікування гострої діареї).

Інгібітори mTOR (наприклад сиролімус, еверолімус, темсиролімус)

Пацієнти, які одночасно застосовують інгібітори mTOR, можливе підвищення ризику 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. Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.

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

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

Симпатоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

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

Особливості застосування.

Перед початком та під час застосування препарату необхідно проводити моніторинг артеріального тиску, функцій нирок і рівня калію у плазмі крові.

Стабільна ІХС

У випадку, якщо протягом першого місяця лікування периндоприлом відбувся 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 з неускладненою артеріальною гіпертензією та є більш вірогідною у пацієнтів з гіповолемією, у тих, хто приймає діуретики, знаходиться на дієті з обмеженням кількості солі, у пацієнтів на діалізі, у пацієнтів з діареєю або блюванням, або у пацієнтів з тяжкою ренін-залежною 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 найвірогідніше у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають великі дози петльових діуретиків, страждають на гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Для зниження ризику симптоматичної артеріальної гіпотензії під час початку терапії та на етапі підбору доз пацієнтам необхідно знаходитися під ретельним наглядом лікаря (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»). Такі ж застереження існують для пацієнтів з ІХС або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску

може спричинити виникнення інфаркту міокарда або інсульту.

При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтальне положення з низьким узголів'ям та у разі необхідності ввести внутрішньовенно 0,9 % (9 мг/мл) розчин натрію хлориду. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого застосування препарату, 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 периндоприл може спричинити додаткове зниження системного артеріального тиску. Цей ефект є передбачуваним і зазвичай не потребує відміни препарату. Якщо артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, може з'явитися необхідність зниження дози або відміни препарату.

Стеноз аортального та мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія

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

Порушення функції нирок

У випадку ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) початкову дозу периндоприлу слід призначати відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а далі – залежно від відповіді пацієнта на лікування. Моніторинг рівня калію та креатиніну є звичайним стандартом для таких пацієнтів (див. розділ «Побічні реакції»).

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

У деяких пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки при застосуванні інгібіторів АПФ спостерігалося збільшення рівнів сечовини 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. Для таких пацієнтів лікування слід розпочинати під ретельним спостереженням лікаря з маленьких доз та з обережною титрацією доз. Оскільки лікування діуретиками може сприяти виникненню артеріальної гіпотензії, їх слід відмінити та проводити моніторинг функції нирок у перші тижні лікування периндоприлом.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких до початку лікування не було виявлено реноваскулярних захворювань, спостерігалося збільшення рівня сечовини та креатиніну в сироватки крові, зазвичай незначне та тимчасове, особливо при одночасному застосуванні з діуретиком. Але це більш характерно для пацієнтів з уже існуючою нирковою недостатністю. Може стати необхідним зниження дози та/або відміна діуретика, та/або периндоприлу.

Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі

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

Пацієнти після трансплантації нирки

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

Реноваскулярна гіпертензія

У разі призначення інгібіторів АПФ пацієнтам з 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 в сироватці крові навіть у пацієнтів зі стенозом артерії однієї з нирок.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк

Повідомляли 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 (див. розділ «Побічні реакції»). Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках необхідно терміново відмінити препарат і встановити відповідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. У тих окремих випадках, коли набряк розповсюджується лише у зоні обличчя та губ, стан пацієнта, як правило, покращується без лікування. Призначення антигістамінних препаратів може бути корисним для зменшення симптомів.

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

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

Повідомляли 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 та рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз інтестинального ангіоневротичного набряку був встановлений під час комп’ютерної томографії

черевної порожнини або ультразвукового дослідження, або під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітору АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. Інтестинальний ангіоневротичний набряк необхідно виключити під час проведення диференційного діагнозу у пацієнтів з абдомінальним болем, які приймають інгібітори АПФ.

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 і інші види взаємодій»). Одночасне застосування інших інгібіторів нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад рацекадотрилу) та інгібіторів АПФ також може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому перед початком лікування інгібіторами НЕП (наприклад рацекадотрилом) пацієнтам, які застосовують периндоприл, слід провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик.

Пацієнти, які одночасно приймають інгібітори mTOR (наприклад сиролімус, еверолімус, темсиролімус), можуть належати до групи підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад набряку дихальних шляхів або язика, з порушеннями функції дихання або без) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ)

Рідко у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час проведення плазмаферезу ЛНЩ 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.

Анафілактичні реакції під час десенсибілізуючої терапії

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

Печінкова недостатність

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

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія

Серед пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки

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

Расові особливості

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

Кашель

Повідомляли про виникнення кашлю на тлі терапії інгібіторами АПФ. За характеристиками кашель є непродуктивним, стійким та припиняється після відміни препарату. Кашель, спричинений прийомом інгібіторів АПФ, потрібно враховувати під час проведення диференційного діагнозу кашлю.

Хірургічне втручання/анестезія

Периндоприл може блокувати вторинне утворення ангіотензину II у відповідь на компенсаторне вивільнення реніну у пацієнтів при хірургічному втручанні або під час проведення анестезії препаратами, що спричиняють гіпотензію. Препарат слід відмінити за один день до хірургічного втручання. У разі виникнення артеріальної гіпотензії, якщо вважається, що вона спричинена зазначеним механізмом, стан пацієнта 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. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік (понад 70 років), цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм; або пацієнти, які приймають інші препарати, що спричиняють підвищення концентрації калію в сироватці крові (наприклад гепарин, ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол).

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 у сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозної, іноді летальної аритмії. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доречним, їх слід застосовувати з обережністю та з частим моніторингом рівня калію у сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти з цукровим діабетом

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

Літій

Одночасний прийом літію та периндоприлу зазвичай не рекомендований (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Існують дані, що одночасний прийом інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому 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 відповідатимуть на лікування антигіпертензивними препарами, які діють шляхом інгібування РААС. Тому призначення даного лікарського засобу не рекомендоване.

Допоміжні речовини

До складу препарату входить лактоза, тому пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози-галактози, недостатністю лактази Лаппа не рекомендується приймати периндоприл.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність: застосування інгібіторів АПФ протипоказане у період вагітності.

Пацієнток при плануванні вагітності слід перевести на альтернативну антигіпертензивну терапію, що має доведений профіль безпеки для вагітних. Після встановлення вагітності лікування інгібіторами АПФ необхідно негайно припинити та, у разі необхідності, призначити альтернативну терапію.

Епідеміологічні дані стосовно ризику тератогенного впливу при застосуванні інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не переконливі, однак деяке зростання ризику не виключене. За винятком випадків, коли продовження терапії інгібіторами АПФ вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід призначити альтернативну антигіпертензивну терапію зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності.

Якщо діагностовано вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і, при необхідності, розпочати альтернативне лікування.

Відомо, що терапія інгібіторами АПФ під час II та III триместру спричиняє фетотоксичність (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення окостеніння кісток черепа) та неонатальну токсичність (ниркову недостатність, гіпотензію, гіперкаліємію). Якщо інгібітори АПФ застосовували з II триместру вагітності, рекомендовано ультразвукове дослідження для перевірки функції нирок і стану кісток черепа. Новонароджених, чиї матері застосовували інгібітори АПФ, слід ретельно перевіряти на наявність гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Годування груддю: не рекомендується застосування периндоприлу у період годування груддю у зв’язку з відсутністю даних щодо його проникнення у грудне молоко. Під час годування груддю бажано призначити альтернативне лікування із більш дослідженим профілем безпеки, особливо під час годування новонародженого або недоношеного немовляти.

Фертильність: вплив на репродуктивну здатність або фертильність не виявлено.

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

Периндоприл не чинить прямого впливу на здатність керувати автотранспортом або 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 препаратами. Як результат, швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами може бути знижена.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений дорослим для перорального застосування.

Рекомендується застосовувати периндоприл 1 раз на добу вранці перед вживанням їжі.

Дозу підбирати індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням показання для застосування, профілю пацієнта та показників артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Артеріальна гіпертензія

Периндоприл можна призначати у монотерапії або в комбінації з препаратами інших класів антигіпертензивних засобів.

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

Пацієнтам із високою активністю РААС (особливо пацієнтам із реноваскулярною артеріальною гіпертензією, порушеннями водно-електролітного балансу, серцевою недостатністю або тяжкою артеріальною гіпертензією, а також пацієнтам літнього віку) через можливість виникнення раптового зниження артеріального тиску (гіпотензія першої дози) рекомендується початкова доза 2 мг під наглядом лікаря, якщо потрібно – в умовах стаціонару.

Через 1 місяць лікування дозу можна підвищити до максимальної дози – 8 мг 1 раз на добу.

На початку терапії периндоприлом можливе виникнення симптоматичної гіпотензії, особливо у пацієнтів, які застосовують діуретики. Таким пацієнтам розпочинати лікування периндоприлом слід з обережністю, оскільки у них може бути дефіцит води та/або солі. Якщо це можливо, слід припинити застосування діуретика за 2–3 дні до початку лікування периндоприлом (див. розділ «Особливості застосування»).

Для пацієнтів з артеріальною гіпертензією, якщо не можна припиняти застосування діуретиків, лікування периндоприлом слід розпочинати з дози 2 мг 1 раз на добу. У таких пацієнтів слід контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові. Подальше підвищення дози периндоприлу має здійснюватися залежно від показників артеріального тиску, у разі необхідності лікування діуретиками може бути відновлено.

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, залежно від функцій нирок – до 8 мг з урахуванням функції нирок (див. таблицю нижче).

Серцева недостатність

Пацієнтам із серцевою недостатністю, яким периндоприл зазвичай призначають 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 приймати вранці. Через 2 тижні, за умови доброї переносимості препарату, дозу можна підвищити до 4 мг 1 раз на добу. Дозу підбирати індивідуально, залежно від клінічного стану пацієнта.

Лікування пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю та інших пацієнтів із групи високого ризику (з порушеннями функції нирок та схильністю до порушень рівня електролітів; пацієнти, які отримують одночасну терапію діуретиками та/або вазодилататорами) слід розпочинати під

ретельним медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями

Початкова доза периндоприлу для пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі становить 2 мг 1 раз на добу вранці. Після 2 тижнів лікування дозу слід підвищити до 4 мг на добу та застосовувати впродовж ще 2 тижнів перед початком введення індапаміду.

Необхідний ретельний контроль артеріального тиску.

Периндоприл можна призначити у комбінації з індапамідом або перейти на застосування фіксованої комбінації периндоприлу та індапаміду як перед, так і в ході лікування периндоприлом.

Лікування розпочати у терміни від 2 тижнів до кількох років після первинного інсульту.

Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів із документально підтвердженою стабільною ІХС

Початкова доза периндоприлу становить 4 мг 1 раз на добу вранці. Через 2 тижні, за умови доброї переносимості та з урахуванням функції нирок, дозу слід підвищити до 8 мг 1 раз на добу.

Пацієнтам літнього віку спочатку призначати препарат у дозі 2 мг 1 раз на добу вранці впродовж першого тижня; впродовж наступного тижня – 4 мг 1 раз на добу. Через 2 тижні за умови доброї переносимості та з урахуванням функції нирок дозу слід підвищити до 8 мг. Підвищення дози можливе тільки за умови доброї переносимості попередньої дози.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Дозування для пацієнтів із нирковою недостатністю залежить від кліренсу креатиніну.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендована доза
Cl_{Cr} ³ 60	4 мг/добу
30 < Cl_{Cr} < 60	2 мг/добу
15 < Cl_{Cr} < 30	2 мг через добу
Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі *, Cl_{Cr} < 15	2 мг у день проведення діалізу

*Діалізний кліренс периндоприлату – 70 мл/хв. Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, слід застосовувати периндоприл після проведення гемодіалізу.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Пацієнти з печінковою недостатністю не потребують підбору дози препарату (див. розділи «Фармакокінетика» і «Особливості застосування»).

Діти.

Ефективність та безпеку застосування дітям (до 18 років) не вивчали, тому периндоприл призначати дітям не рекомендується.

Передозування.

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

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

Побічні реакції.

Профіль безпеки периндоприлу відповідає профілю безпеки інгібіторів АПФ.

Найчастішими побічними реакціями, які спостерігалися під час застосування периндоприлу у ході клінічних досліджень: 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.

Під час клінічних досліджень та післяреєстраційного застосування периндоприлу спостерігалися нижчезазначені побічні реакції з такою частотою виникнення: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000); невідомо (не може бути визначена згідно з наявною інформацією).

Системи органів	Побічні реакції	Частота
З боку системи крові та лімфатичної системи	Еозинофілія	Нечасто*
	Лейкопенія/нейтропенія	Дуже рідко
	Агранулоцитоз або панцитопенія	Дуже рідко
	Зниження рівня гемоглобіну та гематокриту	Дуже рідко
	Тромбоцитопенія	Дуже рідко
	Гемолітична анемія у пацієнтів з уродженою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази[1)]	Дуже рідко
З боку ендокринної системи	Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (СПАДГ)	Рідко
З боку метаболізму та обміну речовин	Гіперкаліємія[1)], яка є оборотною після відміни препарату	Нечасто*
	Гіпонатріємія	Нечасто*
	Гіпоглікемія[2)]	Нечасто*
З боку психіки	Порушення настрою	Нечасто
	Порушення сну	Нечасто
	Депресія	Нечасто
З боку нервової системи	Запаморочення	Часто
	Головний біль	Часто
	Сонливість	Нечасто*
	Парестезія	Часто
	Непритомність	Нечасто*
	Сплутаність свідомості	Дуже рідко
	Вертиго	Часто
З боку органів зору	Порушення зору	Часто
З боку органів слуху та лабіринту	Дзвін у вухах	Часто
З боку серця	Пальпітація	Нечасто*
	Тахікардія	Нечасто*
	Стенокардія[1)]	Дуже рідко
	Інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ризику[1)]	Дуже рідко
	Аритмія	Дуже рідко
З боку судинної системи	Інсульт може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ризику	Дуже рідко
	Феномен Рейно	Невідомо
	Гіпотензія (та пов’язані з нею симптоми)	Часто
	Васкуліт	Нечасто*
	Приливи	Рідко
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Кашель	Часто
	Задишка	Часто
	Бронхоспазм	Нечасто
	Еозинофільна пневмонія	Дуже рідко
	Риніт	Дуже рідко
З боку гепатобіліарної системи	Цитолітичний або холестатичний гепатит[1)]	Дуже рідко

Системи органів	Побічні реакції	Частота
З боку травної системи	Біль у животі	Часто
	Нудота	Часто
	Блювання	Часто
	Диспепсія	Часто
	Діарея	Часто
	Запор	Часто
	Порушення смаку (дисгевзія)	Часто
	Сухість у роті	Нечасто
	Панкреатит	Дуже рідко
З боку шкіри та її похідних	Висипання	Часто
	Свербіж	Часто
	Гіпергідроз	Нечасто
	Посилення симптомів псоріазу	Рідко
	Пемфігоїд	Нечасто*
	Ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані, кропив'янка[1)]	Нечасто
	Реакції фоточутливості	Нечасто*
	Мультиформна еритема	Дуже рідко
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Судоми м'язів	Часто
	Артралгія	Нечасто*
	Міалгія	Нечасто*
З боку нирок та сечовидільної системи	Ниркова недостатність	Нечасто
	Гостра ниркова недостатність	Рідко
	Анурія/олігурія	Рідко
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Еректильна дисфункція	Нечасто
Загальні розлади	Периферичні набряки	Нечасто*
	Біль у грудній клітці	Нечасто*
	Астенія	Часто
	Нездужання	Нечасто*
	Гіпертермія	Нечасто*
Лабораторні дослідження	Підвищення рівня сечовини в крові	Нечасто*
	Підвищення рівня креатиніну в крові	Нечасто*
	Підвищення рівня білірубіну в крові	Рідко
	Підвищення рівня печінкових ферментів	Рідко
Ушкодження, отруєння та ускладнення прийому	Падіння	Нечасто*

**Частоту було розраховано за даними клінічних досліджень для побічних реакцій, які виявлені на основі спонтанних повідомлень.*

1)Див. розділ «Особливості застосування».

2)Див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Клінічні дослідження

Під час періоду рандомізації у дослідженні EUROPA було зібрано інформацію тільки про серйозні випадки побічних реакцій. У невеликої кількості пацієнтів було виявлено серйозні побічні реакції: 16 (0,3 %) з 6122 пацієнтів у групі периндоприлу та 12 (0,2 %) з 6107 пацієнтів у групі пацієнтів, які отримували плацебо. Серед пацієнтів, які отримували периндоприл, гіпотензія спостерігалася у 6 пацієнтів, ангіоневротичний набряк – у 3 пацієнтів та раптова зупинка серця – у 1 пацієнта. Пацієнти, які припинили участь у дослідженні, 6,0 % (n = 366) скаржилися на кашель, артеріальну гіпотензію або будь-яку іншу непереносимість периндоприлу порівняно з 2,1 % (n = 129) пацієнтів, які приймали плацебо.

Звіт про підозрювані побічні реакції

Звіт про передбачувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу вести безперервне спостереження балансу «користь/ризик» лікарського засобу. Фахівці у галузі охорони здоров'я зобов'язані подавати інформацію про будь-які передбачувані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. 10 таблеток у блістері; по 3 або 6, або 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.