ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БІ-ПРЕНЕЛІЯ®

(BI-PRENELIA)

Склад:

діючі речовини: периндоприлу тертбутиламін, амлодипін;

1 таблетка 4 мг/5 мг містить: периндоприлу тертбутиламіну — 4,00 мг, що відповідає 3,34 мг периндоприлу; амлодипіну бесилату — 6,94 мг, що відповідає 5,00 мг амлодипіну;

1 таблетка 8 мг/10 мг містить: периндоприлу тертбутиламіну — 8,00 мг, що відповідає 6,68 мг периндоприлу; амлодипіну бесилату — 13,87 мг, що відповідає 10,00 мг амлодипіну;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (тип 200XLM), целюлоза мікрокристалічна (тип 112), натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

БІ-ПРЕНЕЛІЯ® 4 мг/5 мг: таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, 7 мм в діаметрі, двоопуклі;

БІ-ПРЕНЕЛІЯ® 8 мг/10 мг: таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, 9,5 мм в діаметрі, двоопуклі, з тисненням «5» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори АПФ, комбінації. Інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів. Периндоприл та амлодипін.

Код АТХ С09В В04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Периндоприл

Периндоприл — інгібітор ферменту, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II

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

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

Артеріальна гіпертензія. Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при всіх ступенях артеріальної гіпертензії: легкому, помірному та тяжкому; зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається як у положенні лежачи, так і у положенні стоячи.

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

Як правило, збільшується і нирковий кровотік, у той час як швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) зазвичай не змінюється.

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

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

У разі припинення застосування периндоприлу ефекту відміни не виникає.

Периндоприл зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

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

Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документованою стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС). В експериментальних дослідженнях застійну серцеву недостатність було викликано перев'язуванням коронарної артерії і доведено, що периндоприл зменшує гіпертрофію міокарда та надмірну кількість субендокардіального колагену, відновлює співвідношення міозину та ізоензиму і знижує частоту виникнення реперфузійної аритмії.

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

Дослідження за 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 в міокарді.

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

Амлодипін

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

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

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

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

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

У пацієнтів зі стенокардією прийом амлодипіну один раз на день збільшує загальний час фізичного навантаження, час до виникнення нападу стенокардії та збільшує час до виникнення депресії сегменту ST на 1 мм, знижує частоту нападів стенокардії і зменшує потребу у застосуванні нітрогліцерину.

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

Фармакокінетика.

Швидкість та ступінь всмоктування периндоприлу й амлодипіну як монопрепаратів, так і у складі фіксованої комбінації БІ-ПРЕНЕЛІЯ® достовірно не відрізняються.

Периндоприл

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

Периндоприл є проліками. 27 % від загальної кількості прийнятого периндоприлу досягає кровотоку у вигляді активного метаболіту — периндоприлату. Крім активного метаболіту периндоприлату, препарат утворює 5 метаболітів, які є неактивними. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3–4 години після прийому.

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

Відзначається лінійна залежність між дозою периндоприлу та його концентрацією у плазмі крові. Об'єм розподілу незв'язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг. Зв'язування периндоприлату з білками плазми становить 20 %, головним чином з ангіотензинперетворювальним ферментом, але цей показник є дозозалежним. Периндоприлат виводиться із сечею. Період остаточного напіввиведення незв'язаної фракції становить приблизно 17 годин. Стадія рівноважної концентрації у плазмі крові настає через 4 дні від початку лікування.

Виведення периндоприлату уповільнюється у пацієнтів літнього віку, а також у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»). Тому звичайне медичне спостереження буде включати частий контроль рівня креатиніну та калію.

Діалізний кліренс периндоприлату — 70 мл/хв.

Кінетика периндоприлу змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс периндоприлу зменшується вдвічі. Однак кількість периндоприлату, що утворюється, не зменшується. Отже, таким хворим не потрібно коригувати дозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Амлодипін

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

Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

Період напіввиведення із плазми крові становить приблизно 35–50 годин, що дозволяє призначати препарат один раз на добу.

Амлодипін головним чином метаболізується у печінці з утворенням неактивних метаболітів. 60 % метаболітів виводиться із сечею, 10 % — у незміненому вигляді.

Застосування пацієнтам літнього віку: час досягнення максимальної концентрації амлодипіну у плазмі крові у людей літнього віку та молодших пацієнтів є однаковим. У пацієнтів літнього віку відзначається тенденція до зниження кліренсу амлодипіну і, отже, до

збільшення показника AUC та періоду напіввиведення. Підвищення показника AUC та часу напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю відповідало віковим особливостям досліджуваних пацієнтів.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до периндоприлу (або до будь-яких інших інгібіторів АПФ), до амлодипіну (або до похідних дигідропіридину) або до будь-якої допоміжної речовини;

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

- спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;

- артеріальна гіпотензія тяжкого ступеня.

- шок, включаючи кардіогенний шок;

- значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки (див. розділ «Особливості застосування»);

- обструкція вихідного тракту з лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти тяжкого ступеня);

- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда;

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

- екстракорпоральне лікування, яке призводить до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

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

- одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном. Застосування лікарського засобу БІ-ПРЕНЕЛІЯ® 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»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Усі застереження щодо окремих компонентів препарату стосуються і лікарського засобу БІ-ПРЕНЕЛІЯ®.

Периндоприл

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 з застосуванням одного препарату, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки це підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»). Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. Терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вілдагліптином) може призвести до підвищення ризику 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 периндоприл, може виникнути гіперкаліємія.

Деякі лікарські засоби або терапевтичні класи лікарських засобів можуть спричинити виникнення гіперкаліємії, а саме: аліскірен, солі калію, калійзберігаючі 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 ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик, подібно до амілориду. Одночасний прийом вказаних лікарських засобів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії.

Тому одночасне застосування периндоприлу з вищезазначеними препаратами не рекомендовано. Якщо одночасне застосування цих речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий моніторинг рівня калію у сироватці крові.

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

Аліскірен: у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, або пацієнтів з порушеною функцією нирок

ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності і летальності підвищується.

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.

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

Аліскірен: у будь-яких інших пацієнтів, як і у хворих на цукровий діабет або пацієнтів з порушеною функцією нирок, ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок, кардіоваскулярної захворюваності і летальності підвищується.

Одночасне застосування інгібітору АПФ та блокатора рецепторів ангіотензину

За даними наукової літератури, у пацієнтів з 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 з монотерапією препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Застосування подвійної блокади (тобто комбінація інгібітору АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) можливе тільки в окремих випадках за умови ретельного контролю функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

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

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

Літій. При застосуванні інгібіторів АПФ з препаратами літію повідомлялося про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та його токсичність. 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, яке потребує особливої уваги.

Протидіабетичні засоби (інсулін, гіпоглікемічні засоби для перорального застосування).

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних засобів (інсулін, гіпоглікемічні засоби для перорального застосування) може посилити цукрознижувальний ефект з ризиком розвитку гіпоглікемії. Найімовірніше, це явище може виникати у перші тижні комбінованого лікування та у пацієнтів

з нирковою недостатністю.

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

Діуретики. У пацієнтів, які приймають діуретики, та особливо у тих, у кого порушений водно-електролітний обмін, можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту може бути знижена шляхом відміни прийому діуретика, підвищення об'єму циркулюючої крові або споживання солі перед початком терапії периндоприлом, яку слід розпочинати з низької дози з поступовим її підвищенням. При *артеріальній гіпертензії*, коли попередньо призначений діуретик міг спричинити недостатність води/електролітів, його необхідно відмінити перед початком лікування інгібітором АПФ (у таких випадках прийом діуретика може бути поновлено з часом) або призначити інгібітор АПФ у низькій дозі з поступовим її підвищенням. При *застійній серцевій недостатності на тлі прийому діуретика* 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). При одночасному застосуванні еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу з низькими дозами інгібіторів АПФ у пацієнтів із серцевою недостатністю II–IV функціональних класів за шкалою Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) і фракцією викиду < 40 %, які раніше приймали інгібітори АПФ та петльові діуретики, існує ризик виникнення гіперкаліємії (потенційно летальної), особливо у разі недотримання рекомендацій щодо призначення такої комбінації. Перед початком застосування цієї комбінації слід упевнитися у відсутності гіперкаліємії та порушення функції нирок. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг калієміі 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 циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), неселективні НПЗЗ. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗЗ збільшує ризик погіршення функції нирок, у тому числі розвиток гострої ниркової недостатності, підвищення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок в анамнезі. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, зокрема пацієнтам літнього віку. Пацієнтам необхідно відновити водний баланс та контролювати функцію нирок на початку комбінованої терапії та при подальшому лікуванні.

Одночасне застосування, що потребує 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, ситагліптин, вілдагліптин): у пацієнтів, які одночасно застосовують комбінацію гліптину та інгібітору АПФ, підвищується ризик виникнення ангіоневротичного набряку 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) зустрічалася рідко у пацієнтів, які одночасно приймали інгібітори АПФ, включаючи периндоприл, та ін'єкційні препарати золота (натрію ауротіомалат).

Амлодипін

Вплив інших лікарських засобів на амлодипін.

Наявні дані щодо безпечного застосування амлодипіну з тіазидними діуретиками, альфа-блокаторами, бета-блокаторами, інгібіторами АПФ, нітратами пролонгованої дії, сублінгвальною формою нітрогліцерину, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, антибіотиками, пероральними гіпоглікемічними лікарськими засобами.

Дані, отримані у ході досліджень *in vitro* із плазмою крові людини, свідчать про відсутність впливу амлодипіну на зв'язування з білками крові досліджуваних лікарських засобів (дигоксин, фенітоїн, варфарин або індометацин).

Інгібітори CYP3A4.

Одночасне застосування амлодипіну та інгібіторів CYP3A4 потужної або помірної дії (інгібітори протеаз, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значущого підвищення експозиції амлодипіну, що також підвищує ризик виникнення гіпотензії, особливо у пацієнтів літнього віку. Може бути необхідним клінічне спостереження за станом пацієнта та підбір дози.

Не рекомендується одночасно застосовувати амлодипін та грейпфрути або грейпфрутовий сік, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність амлодипіну може підвищуватися, що, у свою чергу, призводить до посилення гіпотензивної дії.

Індуктори CYP3A4.

Концентрація амлодипіну в плазмі може змінюватись після одночасного застосування відомих індукторів CYP3A4. Тому слід проводити моніторинг артеріального тиску і корегувати дозу з урахуванням одночасного прийому цих лікарських засобів як впродовж, так і після супутнього лікування, особливо це стосується сильних індукторів CYP3A4 (наприклад, рифампіцину, звіробою звичайного).

Дантролен (інфузії).

У тварин спостерігалися шлуночкові фібриляції з летальним наслідком та серцево-судинний колапс, що асоціювалися з гіперкаліємією, після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендовано уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, схильним до злоякісної гіпертермії пацієнтам та при лікуванні злоякісної гіпертермії.

Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби.

Гіпотензивний ефект амлодипіну потенціює гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних

засобів.

Такролімус.

Існує ризик підвищення рівнів такролімусу в крові при одночасному застосуванні з амлодипіном, однак фармакокінетичний механізм такої взаємодії повністю не встановлено. Щоб уникнути токсичності такролімусу, при супутньому застосуванні амлодипіну пацієнтам, які приймають такролімус, слід регулярно контролювати рівень такролімусу в крові та, у разі необхідності, коригувати дозу такролімусу.

Інгібітори mTOR (mammalian target of rapamycin — мішені рапаміцину у ссавців).

Такі інгібітори mTOR, як сиролімус, темсиролімус і еверолімус, є субстратами CYP3A. Амлодипін є слабким інгібітором CYP3A. При одночасному застосуванні амлодипіну з інгібіторами mTOR він може посилювати вплив останніх.

Циклоспорин.

Досліджень взаємодій циклоспорину та амлодипіну у здорових добровольців або в інших групах не проводили, за винятком пацієнтів із трансплантованою ниркою, у яких спостерігалося змінне підвищення залишкової концентрації циклоспорину (в середньому на 0–40 %). Для пацієнтів із трансплантованою ниркою, які застосовують амлодипін, слід розглянути можливість моніторингу концентрацій циклоспорину та, у разі необхідності, зменшити дозу циклоспорину.

Симвастатин.

Одночасне застосування багаторазових доз амлодипіну 10 мг та симвастатину в дозі 80 мг призводило до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із застосуванням лише симвастатину. Для пацієнтів, які застосовують амлодипін, дозу симвастатину слід обмежити до 20 мг на добу.

Силденафіл.

Одноразовий прийом 100 мг силденафілу пацієнтами з есенціальною гіпертензією не впливав на фармакокінетику амлодипіну. При одночасному застосуванні амлодипіну та силденафілу як комбінованої терапії кожен із препаратів проявляв гіпотензивний ефект незалежно від іншого.

Інші лікарські засоби.

Клінічні дослідження взаємодії препарату показали, що амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину або варфарину.

Етанол (алкоголь).

Одноразовий та багаторазовий прийом 10 мг амлодипіну не мав суттєвого впливу на фармакокінетику етанолу.

Сумісне застосування амлодипіну з *циметидином* не мало впливу на фармакокінетику амлодипіну.

Сумісне застосування препаратів *алюмінію/магнію (антацидів)* із разовою дозою амлодипіну не мало суттєвого впливу на фармакокінетику амлодипіну.

Лабораторні тести.

Вплив на показники лабораторних тестів невідомий

Комбінація периндоприлу та амлодипіну

Препарати, одночасне застосування з якими потребує особливої обережності

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

Препарати, одночасне призначення з якими потребує уваги

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

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

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

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

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

- Аміфостин: може посилювати антигіпертензивний ефект амлодипіну.

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

Особливості застосування.

Усі застереження щодо окремих компонентів лікарського засобу стосуються і фіксованої комбінації БІ-ПРЕНЕЛІЯ®.

Периндоприл

Стабільна ішемічна хвороба серця. Якщо протягом першого місяця лікування периндоприлом мав місце епізод нестабільної стенокардії (будь-якої тяжкості), необхідно ретельно зважити співвідношення ризику/користі, перед тим як вирішувати питання про продовження терапії.

Артеріальна гіпотензія. Прийом інгібіторів АПФ може спричинити зниження артерільного тиску. Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігається рідше у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією та є більш ймовірною у пацієнтів з гіповолемією, у тих, хто приймає діуретики, дотримується дієти з обмеженням кількості солі, у пацієнтів на діалізі, у разі діареї або блювання та у пацієнтів із тяжкою ренін-залежною артеріальною гіпертензією (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігалась у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю, із супутньою нирковою недостатністю або без неї.

Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії найбільш імовірне у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають великі дози петльових діуретиків, мають гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Пацієнти з підвищеним ризиком симптоматичної артеріальної гіпотензії повинні на початку терапії та на етапі підбору доз перебувати під ретельним наглядом лікаря (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Ці застереження стосуються також 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 горизонтальне положення 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 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. Моніторинг рівня калію та креатиніну є частиною звичайної медичної практики 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 є оборотною.

У деяких пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки при застосуванні інгібіторів АПФ спостерігалося збільшення рівнів сечовини крові та креатиніну у плазмі 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 обережним титруванням доз. Враховуючи вищесказане, лікування діуретиками може сприяти виникненню артеріальної гіпотензії, тому їх потрібно 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, відбувалося підвищення рівня сечовини крові та креатиніну у

сироватці крові, зазвичай незначне і тимчасове, особливо коли периндоприл призначали одночасно з діуретиком. Але це більш характерно для пацієнтів з уже наявною нирковою недостатністю. Може виникнути необхідність зниження дози та/або відміни діуретика та/або периндоприлу.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі. Повідомлялося про випадки виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час перебування на гемодіалізі з використанням високопроточних мембран. Таким пацієнтам слід застосовувати інший тип діалізних мембран або призначати інший клас антигіпертензивних засобів.

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 сироватки крові навіть у пацієнтів зі стенозом артерії одної 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, зокрема 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, необхідне термінове проведення невідкладної терапії, яка може включати введення адреналіну та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів. Пацієнту слід перебувати під ретельним медичним наглядом до повного зникнення симптомів або стабілізації його стану. Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не був пов’язаний з прийомом інгібіторів АПФ, належать до групи підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку під час прийому інгібіторів 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, а рівень С1-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. Під час проведення диференційного діагнозу у пацієнтів з абдомінальним болем, які приймають інгібітори АПФ, необхідно враховувати можливість виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку.

Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»). Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. У разі припинення лікування сакубітрилом/валсартаном терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад рацекадотрилом), інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вілдагліптином) може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад набряку дихальних шляхів або язика, з порушенням функції дихання чи 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 (ЛНЩ). Рідко у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час проведення плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (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.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час десенсибілізуючого лікування (наприклад препаратами, що містять бджолину отруту), можуть виникати анафілактоїдні реакції, які загрожують життю. Цих реакцій можна уникнути, тимчасово припинивши застосування інгібіторів АПФ, але реакції можуть виникнути знову при необережному проведенні провокаційних проб.

Печінкова недостатність. Рідко застосування інгібіторів АПФ асоціювалося з виникненням синдрому, що розпочинається з холестатичної жовтяниці і прогресує до швидкоплинного некрозу печінки, інколи з летальним наслідком. Механізм цього синдрому неясний. Якщо під час прийому інгібіторів АПФ у пацієнта розвинулася жовтяниця або відзначається підвищення рівня печінкових ферментів, слід припинити застосування інгібітору АПФ та забезпечити відповідне медичне обстеження і лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія та 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 якщо є порушення функції нирок. У декого з таких пацієнтів визначався розвиток серйозних інфекційних захворювань, які в декількох випадках не відповідали на інтенсивну антибіотикотерапію. У разі застосування периндоприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Також пацієнти мають знати, що необхідно сповіщати про будь-який прояв інфекційного захворювання (біль у горлі, лихоманку).

Расові особливості. Інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас. Периндоприл, як і інші інгібітори АПФ, менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси, ніж у

осіб інших рас. Це, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові пацієнтів з артеріальною гіпертензією у цієї популяції.

Кашель. Повідомлялося 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.

При хірургічному втручанні або під час проведення анестезії препаратами, що викликають гіпотензію, периндоприл може блокувати вторинне утворення ангіотензину II у відповідь на компенсаторне вивільнення реніну. Препарат слід відмінити за один день до хірургічного втручання. Якщо розвинулася артеріальна гіпотензія і вважається, що вона спричинена саме цим механізмом, стан хворого можна нормалізувати збільшенням об'єму циркулюючої крові.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ, у тому числі периндоприл, відзначалося збільшення рівня калію у сироватці крові. Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки пригнічують вивільнення альдостерону. У пацієнтів з нормальною функцією нирок цей ефект зазвичай незначний. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать: ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік від 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактон, еплеренон, тріамтерен або амілорид), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм, або прийом інших препаратів, що спричиняють підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад, гепарин, ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол), і особливо антагоністів альдостерону або блокаторів рецепторів ангіотензину. Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо пацієнтам із порушенням функції нирок не рекомендується, оскільки може призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозних, іноді летальних аритмій. Пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ, слід з обережністю призначати калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину, а також проводити ретельний моніторинг рівня калію у сироватці крові та функції нирок. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доцільним, їх слід застосовувати з обережністю та з частим контролем рівня калію у сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Є дані про те, 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 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, як правило, не відповідають на лікування антигіпертензивними препаратами, які діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензинової системи. Тому таким пацієнтам застосовувати цей препарат не рекомендується.

Амлодипін

Безпека та ефективність застосування амлодипіну при гіпертонічному кризі не оцінювалися.

Пацієнти із порушенням функції печінки.

У пацієнтів із порушенням функції печінки період напіввиведення амлодипіну довший, а параметри AUC вищі. Тому цій категорії пацієнтів слід розпочинати застосування препарату із найнижчої дози. Слід бути обережними як на початку застосування препарату, так і під час збільшення дози. Пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю може бути необхідним повільний підбір дози та ретельний нагляд.

Пацієнти із серцевою недостатністю.

Цій категорії пацієнтів амлодипін слід застосовувати з обережністю. У ході довготривалого плацебо-контрольованого дослідження у пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (клас III та IV за класифікацією NYHA) при застосуванні амлодипіну частота випадків розвитку набряку легень була вищою порівняно із застосуванням плацебо. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони підвищують ризик серцево-судинних ускладнень та летальних наслідків у майбутньому.

Пацієнти літнього віку.

Збільшувати дозу препарату цій категорії пацієнтів слід з обережністю.

Пацієнти із нирковою недостатністю.

Цій категорії пацієнтів слід застосовувати звичайні дози препарату. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушень функцій нирок. Амлодипін не видаляється шляхом діалізу.

Амлодипін не впливає на результати лабораторних досліджень.

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

Запобіжні заходи, пов’язані з фіксованою комбінацією БІ-ПРЕНЕЛІЯ®

Лікарський засіб БІ-ПРЕНЕЛІЯ® можна призначати пацієнтам з кліренсом креатиніну ≥ 60 мл/хв та не слід призначати пацієнтам із кліренсом креатиніну < 60 мл/хв. Таким пацієнтам

рекомендується індивідуальний підбір дози кожного з компонентів лікарського засобу окремо.

Одночасне застосування літію, калійзберігаючих препаратів, харчових добавок, що містять калій або дантролену з лікарським засобом БІ-ПРЕНЕЛІЯ® не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарським засобами та інші види взаємодій»).

Допоміжні речовини

Лікарський засіб БІ-ПРЕНЕЛІЯ® містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто майже вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування лікарського засобу БІ-ПРЕНЕЛІЯ® протипоказане у період вагітності.

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

Вагітність

Периндоприл. Застосування інгібіторів АПФ протипоказане у період вагітності. Переконливих епідеміологічних доказів тератогенного ризику при застосуванні інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності немає; однак не можна виключати невелике підвищення цього ризику. У разі коли продовження лікування інгібіторами АПФ вважається обов’язковим, пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, що мають підтверджені дані про безпеку застосування в період вагітності. Якщо в період лікування підтверджується вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним. Відомо, що прийом інгібіторів АПФ під час II та III триместрів вагітності призводить до фетотоксичності (порушення функції нирок, маловоддя, уповільнення формування кісткової тканини черепа) та до неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо ж інгібітори АПФ приймали з II триместру вагітності, рекомендовано ультразвукове обстеження функцій нирок та будови черепа новонародженого. За новонародженими, чиї матері у період вагітності приймали інгібітори АПФ, слід спостерігати для своєчасного виявлення і корекції артеріальної гіпотензії.

Амлодипін. Безпеку застосування амлодипіну вагітним жінкам встановлено не було. У дослідженнях на тваринах токсичний вплив на репродуктивність спостерігався під час введення високих доз. Застосування препарату у період вагітності рекомендоване тільки у разі відсутності безпечнішого альтернативного лікування та коли захворювання має більший ризик для вагітної та плода.

Годування груддю

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

Амлодипін проникає у грудне молоко. Доза, отримана немовлям, оцінювалася на міжквартальній основі і знаходиться в діапазоні 3–7 % з максимальним значенням 15 % від

прийнятої матір'ю дози. Вплив амлодипіну на немовлят невідомий.

Рішення щодо продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення лікування амлодипіном слід приймати, беручи до уваги користь від годування груддю для дитини та користь від лікування амлодипіном для матері.

Фертильність

Периндоприл. Вплив на репродуктивну функцію або фертильність відсутній.

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

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

Даних щодо впливу лікарського засобу БІ-ПРЕНЕЛІЯ® на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами немає. Амлодипін може чинити незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Можливе порушення реакції водія у разі виникнення запаморочення, головного болю, слабкості, сплутаності свідомості або нудоти. У деяких пацієнтів при застосуванні периндоприлу можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або при одночасному застосуванні з іншими антигіпертензивними препаратами. Як результат, здатність керувати транспортними засобами або використовувати механізми може бути порушена.

Рекомендовано бути обережними, особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Застосування фіксованої комбінації не підходить для початкової терапії.

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

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

Максимальна добова доза — 1 таблетка БІ-ПРЕНЕЛІЯ® 8 мг/10 мг на добу.

Щодо пацієнтів з груп ризику — див. розділ «Особливості застосування».

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

Лікарський засіб БІ-ПРЕНЕЛІЯ® можна призначати пацієнтам з кліренсом креатиніну ≥ 60 мл/хв та не слід призначати пацієнтам із кліренсом креатиніну < 60 мл/хв. Таким пацієнтам рекомендується індивідуальний підбір дози кожного з компонентів лікарського засобу окремо.

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

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

Амлодипін не виводиться під час діалізу.

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Відсутні рекомендації щодо дозування для пацієнтів з легким і помірним порушенням функції печінки, тому підбір дози повинен бути обережним, розпочинати слід з найнижчих доз (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Для визначення оптимальної початкової та підтримувальної дози лікарського засобу для пацієнтів з порушенням функції печінки необхідно окремо підбирати дозу амлодипіну і периндоприлу. Даних щодо фармакокінетики амлодипіну у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки немає. Пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня застосування амлодипіну слід розпочинати з найнижчих доз та поступово їх підвищувати.

Діти. Лікарський засіб БІ-ПРЕНЕЛІЯ® не рекомендується призначати дітям (віком до 18 років) через відсутність досліджень з участю цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Інформація щодо передозування лікарського засобу БІ-ПРЕНЕЛІЯ® відсутня.

Дані щодо свідомого передозування *амлодипіну* є обмеженими.

Симптоми передозування: наявна інформація дає підстави вважати, що значне передозування амлодипіну призведе до надмірної периферичної вазодилатації та, можливо, до рефлекторної тахікардії. Повідомлялося про розвиток значної та, можливо, тривалої системної артеріальної гіпотензії, включаючи шок із летальним наслідком. Рідко повідомлялося про розвиток некардіогенного набряку легень як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (через 24–48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Факторами, що сприяють розвитку некардіогенного набряку легень, можуть бути ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду.

Лікування: клінічно значуща артеріальна гіпотензія, зумовлена передозуванням амлодипіну, вимагає активної підтримки діяльності серцево-судинної системи, включаючи моніторинг функцій серця та дихання, підняття нижніх кінцівок пацієнта у положенні лежачи, моніторинг об’єму циркулюючої рідини та сечовиділення.

Для відновлення тонусу судин та артеріального тиску можна застосувати судинозвужувальні препарати, упевнившись у відсутності протипоказань до їх застосування. Застосування кальцію

глюконату внутрішньовенно може бути корисним для нівелювання ефектів блокади кальцієвих каналів.

У деяких випадках може бути корисним промивання шлунка. Застосування активованого вугілля здоровим добровольцям протягом 2 годин після введення 10 мг амлодипіну значно зменшило рівень його всмоктування.

Оскільки амлодипін значною мірою зв’язується з білками крові, ефект діалізу незначний.

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

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

Побічні реакції.

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

Системи органів	**Побічні реакції**	**Частота**	
		Амлодипін	**Периндоприл**
Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи	Лейкопенія/нейтропенія	Дуже рідко	Дуже рідко
	Агранулоцитоз або панцитопенія	–	Дуже рідко
	Еозинофілія	–	Нечасто*
	Тромбоцитопенія	Дуже рідко	Дуже рідко
	Гемолітична анемія у пацієнтів з уродженою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази	–	Дуже рідко
	Зниження рівня гемоглобіну та гематокриту	–	Дуже рідко
Розлади імунної системи	Алергічні реакції	Дуже рідко	Нечасто*
Порушення метаболізму та обміну речовин	Гіперглікемія	Дуже рідко	–
	Гіпоглікемія	–	Нечасто*
	Гіпонатріємія	–	Нечасто*
	Гіперкаліємія	–	Нечасто*

Системи органів	**Побічні реакції**	**Частота**	
		Амлодипін	**Периндоприл**
Психічні розлади	Безсоння	Нечасто	–
	Зміни настрою (включаючи тривогу)	Нечасто	Нечасто
	Депресія	Нечасто	Нечасто
	Порушення сну	–	Нечасто
Розлади з боку нервової системи	Сонливість (особливо на початку лікування)	Часто	Нечасто*
	Запаморочення (особливо на початку лікування)	Часто	Часто
	Головний біль (особливо на початку лікування)	Часто	Часто
	Тремор	Нечасто	–
	Зміни смаку (дисгевзія)	Нечасто	Часто
	Гіпестезія	Нечасто	–
	Парестезія	Нечасто	Часто
	Непритомність	–	Нечасто*
	Периферична нейропатія	Дуже рідко	–
	Сплутаність свідомості	Рідко	Дуже рідко
	Гіпертонус	Дуже рідко	–
	Цереброваскулярні події — можуть виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику	–	Дуже рідко
	Екстрапірамідні розлади (екстрапірамідний синдром)	Частота невідома	–
Розлади з боку органів зору	Порушення зору (включаючи двоїння)	Часто	Часто
Розлади з боку органів слуху та лабіринту	Дзвін у вухах	Нечасто	Часто
	Вертиго	–	Часто
Розлади з боку серця	Пальпітація	Часто	Нечасто*
	Тахікардія	–	Нечасто*
	Синкопе	Нечасто	–
	Стенокардія	–	Дуже рідко
	Інфаркт міокарда — може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з групи високого ризику	Дуже рідко	Дуже рідко
	Аритмія (в тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь)	Дуже рідко	Дуже рідко
Розлади з боку судинної системи	Припливи жару	Часто	Рідко
	Гіпотензія (та пов’язані з нею симптоми)	Нечасто	Часто
	Васкуліт	Дуже рідко	Нечасто*
	Феномен Рейно	–	Частота невідома

Системи органів	**Побічні реакції**	**Частота**	
		Амлодипін	**Периндоприл**
Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Задишка	Часто	Часто
	Риніт	Нечасто	Дуже рідко
	Кашель	Нечасто	Часто
	Бронхоспазм	–	Нечасто
	Еозинофільна пневмонія	–	Дуже рідко
Розлади з боку гепатобіліарної системи	Гепатит, жовтяниця	Дуже рідко	–
	Цитолітичний або холестатичний гепатит	–	Дуже рідко
	Підвищення рівня печінкових ферментів (переважно спричинені холестазом)	Дуже рідко	–
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Гіперплазія ясен	Дуже рідко	–
	Біль у животі, нудота	Часто	Часто
	Блювання	Нечасто	Часто
	Диспепсія	Часто	Часто
	Зміна ритму дефекації	Часто	–
	Сухість у роті	Нечасто	Нечасто
	Діарея, запор	Часто	Часто
	Панкреатит	Дуже рідко	Дуже рідко
	Гастрит	Дуже рідко	–
Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини	Ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані	Дуже рідко	Нечасто
	Мультиформна еритема	Дуже рідко	Дуже рідко
	Алопеція	Нечасто	–
	Пурпура	Нечасто	–
	Знебарвлення шкіри	Нечасто	–
	Посилення симптомів псоріазу	–	Рідко
	Гіпергідроз	Нечасто	Нечасто
	Свербіж	Нечасто	Часто
	Висип, екзантема	Нечасто	Часто
	Кропив’янка	Нечасто	Нечасто
	Пемфігоїд	–	Нечасто*
	Синдром Стівенса — Джонсона	Дуже рідко	–
	Ексфоліативний дерматит	Дуже рідко	–
	Фотосенсибілізація	Дуже рідко	Нечасто*
	Токсичний епідермальний некроліз	Невідомо	–
Розлади з боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини	Артралгія, міалгія	Нечасто	Нечасто*
	Судоми у м’язах	Часто	Часто
	Набряки гомілок	Часто	–
	Біль у спині	Нечасто	–
Розлади з боку нирок та системи сечовиділення	Ниркова недостатність	–	Нечасто
	Порушення сечовипускання, ніктурія, часте сечовипускання	Нечасто	–
	Анурія/олігурія	–	Рідко
	Гостра ниркова недостатність	–	Рідко

Системи органів	**Побічні реакції**	**Частота**	
		Амлодипін	**Периндоприл**
Розлади з боку ендокринної системи	Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону **(**СПАДГ**)**	–	Рідко
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Еректильна дисфункція	Нечасто	Нечасто
	Гінекомастія	Нечасто	–
Загальні розлади	Периферичні набряки	Часто	Нечасто*
	Підвищена втомлюваність	Часто	–
	Астенія	Часто	Часто
	Біль у грудях	Нечасто	Нечасто*
	Нездужання	Нечасто	Нечасто*
	Гіпертермія	–	Нечасто*
Дослідження	Підвищення рівня білірубіну у крові та рівня печінкових ферментів	–	Рідко
	Збільшення маси тіла, зменшення маси тіла	Нечасто	–
	Підвищення рівня сечовини у крові	–	Нечасто*
	Підвищення рівня креатиніну у крові	–	Нечасто*
	Зниження рівня гемоглобіну та гематокриту	–	Дуже рідко
Ушкодження, отруєння та ускладнення прийому	Падіння	–	Нечасто*

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

–

Додаткова інформація щодо амлодипіну

Повідомлялося про виняткові випадки розвитку екстрапірамідного синдрому.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має 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 відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки від дати виготовлення *in bulk*.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Київмедпрепарат» (пакування з *in bulk* фірми-виробника Адамед Фарма С.А., Польща).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Заявник.

ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.