

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
Стопресс
(Stopress®)

Склад:

діюча речовина: perindopril tert-butylamine;

1 таблетка містить периндоприлу терт-бутиламіну 4 або 8 мг, що еквівалентно 3,34 мг або 6,67 мг периндоприлу;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кросповідон, метакрилатний сополімер, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

4 мг: таблетки білого кольору, продовгуваті, двоопуклі, з рискою на обох сторонах.

8 мг: таблетки білого кольору, круглі, пласкі з обох сторін.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

Код АТХ С09А А04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Периндоприл – це інгібітор ферменту, що перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (ангіотензинперетворюючого ферменту, АПФ).

Перетворюючий фермент, або кінза, представляє собою екзопептидазу, що забезпечує перетворення ангіотензину I у вазоконстриктор ангіотензин II, а також призводить до розпаду вазодилатора брадикініну з утворенням неактивного гептапептиду.

Інгібіція АПФ призводить до зниження рівня ангіотензину II у плазмі, що спричиняє підвищення активності реніну плазми (шляхом інгібіції негативного зворотного зв'язку вивільнення реніну) і зниження секреції альдостерону. Оскільки АПФ інактивує брадикінін, інгібіція АПФ також призводить до підвищення активності циркулюючої та місцевої калікреїн-кінінової систем (а отже, до активації простагландинової системи).

Цілком можливо, що цей механізм сприяє ефекту інгібіторів АПФ зі зниженням артеріального тиску і частково пояснює його певні побічні ефекти (наприклад кашель).

Дія периндоприлу зумовлена його активним метаболітом периндоприлатом. Інші метаболіти не показали здатності інгібувати активність АПФ *in vitro*.

Артеріальна гіпертензія

Периндоприл активний при всіх ступенях гіпертензії: легкому, помірному та тяжкому; помічено зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску в горизонтальному і вертикальному положеннях.

Периндоприл знижує периферичний судинний опір, що призводить до зниження артеріального тиску. У наслідок цього відбувається збільшення периферичного кровотоку без впливу на частоту серцевих скорочень.

Як правило, підвищується нирковий кровотік, тоді як швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) зазвичай не змінюється.

Максимальна гіпотензивна дія припадає на період від 4 до 6 годин після одноразового введення препарату і зберігається протягом щонайменше 24 годин: мінімальні ефекти становлять 87-100 % від максимальних ефектів.

Зниження артеріального тиску відбувається швидко. У пацієнтів, що відповідають на лікування, тиск нормалізується протягом місяця і підтримується без розвитку тахіфілаксії.

Припинення лікування не призводить до феномену віддачі.

Периндоприл знижує гіпертрофію лівого шлуночка.

Було підтверджено, що у людини периндоприл демонструє вазодилатуючі властивості. Він покращує еластичність великих артерій та зменшує співвідношення товщини стінки до просвіту судини для малих артерій.

Допоміжне лікування тiazидними діуретиками забезпечує синергічну дію адитивного типу. Комбінація інгібітору АПФ та тiazидного діуретика знижує ризик гіпокаліємії, викликаної діуретиками.

Серцева недостатність

Периндоприл полегшує роботу серця, зменшуючи перед- і післянавантаження.

У пацієнтів із серцевою недостатністю:

- зниження тиску наповнення лівого і правого шлуночків,
- зниження загального периферичного судинного опору,
- збільшення серцевого викиду і серцевого індексу,
- збільшення регіонального кровотоку у м'язах міокарда.

Перше введення 2 мг периндоприлу пацієнтам із легкою або помірною серцевою недостатністю не призводить до якого-небудь суттєвого зниження артеріального тиску порівнянно з плацебо.

Фармакокінетика.

Після перорального введення периндоприл швидко всмоктується, а максимальна концентрація досягається протягом 1 години. Біодоступність становить від 65 до 70 %.

Приблизно 20 % від загальної кількості адсорбованого матеріалу перетворюється в периндоприлат – активний метаболіт. Крім активного периндоприлу, із периндоприлу утворюються п'ять неактивних метаболітів. Період напіввиведення периндоприлу із плазми становить 1 годину. Максимальна плазматична концентрація периндоприлату досягається протягом 3-4 годин.

Оскільки приймання їжі знижує перетворення препарату в периндоприлат, а отже, і біодоступність, периндоприл слід приймати внутрішньо одноразово вранці перед їжею.

Об'єм розподілу незв'язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг. Ступінь зв'язування з білком невелика (зв'язування периндоприлату з ангіотензинперетворюючим ферментом становить менше 30 %), але залежить від концентрації.

Периндоприлат виводиться із сечею, а період напіввиведення незв'язаної фракції становить приблизно 3-5 годин. Дисоціація периндоприлату, зв'язаного з ангіотензинперетворюючим ферментом, веде до ефективного періоду напіввиведення, що дорівнює 25 годинам, і досягнення рівноважного стану протягом 4 днів.

Після повторного введення накопичення периндоприлу не спостерігається.

Виведення периндоприлату зменшується у осіб літнього віку, а також у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю. Бажано коректувати дозу препарату при нирковій недостатності залежно від ступеня порушення функції нирок (кліренсу креатиніну).

Кліренс периндоприлату при діалізі становить 70 мл/хв.

У пацієнтів із цирозом печінки кінетика периндоприлу змінюється: печінковий кліренс вихідної молекули знижується наполовину. Разом із тим, кількість периндоприлату, що утворюється, не знижується, тому корекція дози препарату не потрібна.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

Серцева недостатність.

Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями.

Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів із документовано підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС).

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату або до будь-якого іншого інгібітору АПФ;

- дані анамнезу про ангіоневротичний набряк, що пов'язаний з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ;

- спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;

- одночасне призначення з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам, хворим на

цукровий діабет, або з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73²м² (див.

розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, що спричиняють гіперкаліємію.

Деякі лікарські засоби або терапевтичні класи лікарських засобів можуть спричинити гіперкаліємію, а саме: аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гепарини, імуносупресори, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм. Одночасний прийом вказаних лікарських засобів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії. Протипоказано (див. розділ «Протипоказання») одночасне застосування периндоприлу *заліскіреном* пацієнтам, хворим на цукровий діабет, або пацієнтам з порушеною функцією нирок з огляду на підвищений ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок, кардіоваскулярної захворюваності і летальності та не рекомендовано (див. розділ «Особливості застосування») всім іншим групам пацієнтів.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину. Опубліковано дані про те, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або цукровим діабетом з ураженням органів-мішеней одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (в тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з такими при монотерапії препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Подвійна блокада (тобто комбінація інгібітору АПФ з антагоністами 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 реакцій, таких як ангіоедема).

Калійзберігаючі діуретики, препарати калію та замінники солі із вмістом калію

Хоча сироватковий рівень калію зазвичай зберігається у межах норми, у деяких пацієнтів під час лікування периндоприлом може розвинути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, триамтерен або амілорид), препарати калію або замінники солі із вмістом калію можуть призвести до суттєвого підвищення сироваткового рівня калію. З цієї причини комбінація периндоприлу з вищезгаданими препаратами не рекомендована. Якщо супутнє застосування цих препаратів призначене у зв'язку з розвитком гіпокаліємії, їх слід вживати з обережністю, регулярно контролюючи рівень калію.

Препарати літію

При супутньому застосуванні препаратів літію з інгібіторами АПФ було помічено оборотне збільшення сироваткової концентрації літію та токсичності. Супутнє застосування тiazидних діуретиків може підвищувати ризик токсичності препаратів літію та посилювати вже підвищений ризик токсичності літію під час супутнього прийому інгібіторів АПФ. Сумісне застосування периндоприлу з препаратами літію не рекомендоване, однак, при необхідності такої комбінації слід проводити ретельний моніторинг сироваткового рівня літію.

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги.

Антидіабетичні препарати

Епідеміологічні дослідження показали, що комбіноване застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних препаратів (інсулінів, пероральних гіпоглікемічних засобів) може викликати посилення гіпоглікемічного ефекту з ризиком розвитку гіпоглікемії. Було показано, що це явище з більшою вірогідністю розвивається під час перших тижнів комбінованого лікування у пацієнтів із порушенням функції нирок.

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

Діуретики

Під час лікування діуретиками, особливо у пацієнтів із втратою електролітів і/або гіповолемією, після початку лікування інгібітором АПФ може розвинути надлишкове зниження артеріального тиску. Можливість гіпотензивних ефектів може бути зменшена шляхом припинення терапії діуретиками, збільшення ОЦК або прийому солі перед початком лікування низькими дозами периндоприлу і дозами, що поступово збільшуються.

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 мати на увазі, що:

- у випадку недотримання рекомендацій щодо призначення даної комбінації існує ризик виникнення гіперкаліємії (можливо летальної) під час лікування пацієнтів з серцевою недостатністю II-IV класу за NYHA та фракцією викиду < 40 %, які попередньо лікувалися інгібітором АПФ та петльовим діуретиком;
- перед призначенням такої комбінації слід впевнитися у відсутності гіперкаліємії та ниркової недостатності;
- рекомендовано проводити ретельний моніторинг каліємії та креатинінемії щотижнево під час першого місяця лікування та щомісячно надалі.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту у дозі > 3 г/добу

Призначення нестероїдних протизапальних препаратів може знизити гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ. Крім того, НПЗП та інгібітори АПФ мають адитивний ефект щодо підвищення сироваткового рівня калію та можуть призводити до погіршення функції нирок. Зазвичай ці ефекти мають оборотний характер. У рідкісних випадках може розвинути гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів із пригніченням функції нирок (наприклад у осіб літнього віку або хворих із дегідратацією).

Одночасне застосування, що потребує деякої уваги.

Гіпотензивні препарати та вазодилататори

Супутнє застосування цих препаратів може посилити гіпотензивну дію периндоприлу. Одночасний прийом нітрогліцерину та інших нітратів або інших вазодилататорів може додатково знижувати артеріальний тиск.

Лікарські засоби інгібітори mTOR або ДПП- IV

У пацієнтів, яким призначено комбінацію інгібіторів mTOR (наприклад, темсіролімус) або інгібіторів ДПП-ІМ (наприклад, вальдагліптину) та інгібітору АПФ, можливе підвищення ризику виникнення ангіоневротичного набряку. Слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, лікарські засоби інгібітори mTOR або дипептилпептидази-IV (ДПП- IV).

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики, бета-блокатори, нітрати

Периндоприл можна призначати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (при використанні як тромболітика), тромболітичними засобами, бета-блокаторами і/або нітратами.

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

Симптоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

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

Особливості застосування.

Стабільна ішемічна хвороба серця.

Якщо епізод нестабільної стенокардії (виражений або ні) розвивається під час першого місяця лікування периндоприлом, перед продовженням лікування слід ретельно оцінити співвідношення між користю і ризиком.

Лікарські засоби інгібітори mTOR або ДПП- IV

У пацієнтів, яким призначено комбінацію інгібіторів mTOR (наприклад, темсіролімус) або інгібіторів ДПП-ІМ (наприклад, вальдагліптину) та інгібітору АПФ, можливе підвищення ризику виникнення ангіоневротичного набряку. Слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, лікарські засоби інгібітори mTOR або дипептилпептидази-IV (ДПП-IV).

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 ренінозалежною артеріальною гіпертензією (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). Симптоматична артеріальна гіпотензія є більш вірогідною у пацієнтів з симптоматичною серцевою недостатністю, із супутньою нирковою недостатністю або без неї.

Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії найбільш вірогідне у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають великі дози петльових діуретиків, мають гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Для зниження ризику симптоматичної артеріальної гіпотензії на початку терапії та на етапі підбору доз пацієнтам необхідно знаходитися під ретельним наглядом лікаря (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Які самі застереження існують для пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може спричинити виникнення інфаркту міокарда або інсульту. При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтального положення та у разі необхідності ввести внутрішньовенно 0,9% (9 мг/мл) розчин натрію хлориду. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого застосування 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 периндоприлу тербутиламін 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 клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія.

Аналогічно з іншими інгібіторами АПФ, периндоприл слід обережно застосовувати пацієнтам зі стенозом мітрального клапана і стенозом виносного тракту лівого шлуночка, зокрема аортальним стенозом або гіпертрофічною кардіоміопатією.

Порушення функції нирок.

У випадку порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) початкову дозу периндоприлу слід коригувати відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози») і залежно від відповіді пацієнта на лікування. Зазвичай таким пацієнтам проводять контроль рівня калію і креатиніну в плановому порядку (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів із клінічно вираженою серцевою недостатністю розвиток гіпотензії після початку лікування інгібіторами АПФ може призводити до деякого погіршення функції нирок. У подібній ситуації була описана гостра ниркова недостатність, яка зазвичай мала оборотний характер.

У деяких пацієнтів із двостороннім стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки, які отримували лікування інгібіторами АПФ, було виявлено підвищення рівня сечовини крові і креатиніну сироватки крові, що зазвичай мало оборотний характер після припинення лікування. Це особливо вірогідно у пацієнтів із порушенням функції нирок. У випадку реноваскулярної гіпертензії існує підвищений ризик тяжкої гіпотензії та ниркової недостатності. У таких пацієнтів лікування слід починати під ретельним лікарським контролем із низьких доз із подальшим обережним підбором дози. Оскільки лікування діуретиками може бути сприятливим фактором розвитку вищезазначених явищ, у перші тижні лікування периндоприлом діуретики слід відмінити, контролюючи при цьому функцію нирок.

У деяких пацієнтів із гіпертензією та відсутністю явних ознак попереднього судинного ураження нирок розвивалося підвищення рівня сечовини крові і креатиніну сироватки крові, яке зазвичай мало легкий і скороминучий характер, особливо при супутньому введенні периндоприлу з діуретиками. Ці прояви з більшою вірогідністю розвиваються у пацієнтів із попереднім ураженням нирок. Може знадобитися зниження дози і/або припинення лікування діуретиком і/або периндоприлом.

Пацієнти, які отримують гемодіаліз.

У пацієнтів, які отримують діаліз на високопоточних мембранах і отримують супутнє лікування інгібітором АПФ, був помічений розвиток анафілактоїдних реакцій. Для пацієнтів слід розглянути питання про використання іншого типу діалізуючої мембрани або іншого класу гіпотензивного препарату.

Трансплантація нирки.

Досвіду застосування периндоприлу у пацієнтів із нещодавно проведеною трансплантацією нирки немає.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.

Зрідка у пацієнтів, які отримують лікування інгібіторами АПФ, включаючи периндоприл, може розвинутися ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосових складок і/або гортані (див. розділ «Побічні реакції»). Це явище може розвинутися у будь-який момент під час лікування. У подібних випадках лікування периндоприлом слід негайно припинити і розпочати відповідний моніторинг стану, який продовжують до повного припинення симптомів. У тих випадках, коли спостерігався набряк тільки обличчя чи губ він, зазвичай, зникав без лікування, хоча для полегшення симптомів застосовували антигістамінні засоби.

Ангіоневротичний набряк у поєднанні з набряком гортані може призвести до смерті. У випадку набряку язика, голосових складок і гортані з високою вірогідністю обструкції дихальних шляхів слід негайно призначити невідкладну терапію. Вона може включати введення адреналіну і/або забезпечення прохідності дихальних шляхів. Пацієнт повинен знаходитися під ретельним лікарським контролем до стабілізації стану. Пацієнти з даними анамнезу про ангіоневротичний набряк, не пов'язаний з інгібіторами АПФ, можуть мати підвищений ризик такого набряку під час лікування інгібіторами 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 спостерігалось попереднього ангіоневротичного набряку обличчя, а 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.

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

У рідкісних випадках у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) з декстрансульфатом, розвивались анафілактоїдні реакції, що становили загрозу для життя. Таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового призупинення лікування інгібітором АПФ перед кожним плазмаферезом.

Анафілактичні реакції під час десенсибілізації.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ під час десенсибілізації (наприклад отрути перетинчастокрилик: ос, бджіл та ін. комах), розвивались анафілактоїдні реакції. Слід з обережністю застосовувати інгібітори АПФ у пацієнтів з алергією, які проходять десенсибілізацію, та уникати застосування у пацієнтів, які отримують імунотерапію отрутою. Також у пацієнтів, які повинні одночасно отримувати терапію інгібіторами АПФ та десенсибілізацію, такі реакції можна попередити, якщо тимчасово припинити терапію інгібіторами АПФ за 24 години перед стартом десенсибілізації.

Печінкова недостатність.

У рідкісних випадках лікування інгібіторами АПФ супроводжується синдромом, який починається з холестатичної жовтяниці та прогресує з розвитком фульмінантного некрозу печінки, інколи і смерті. Механізм розвитку цього синдрому невідомий. Якщо під час лікування інгібіторами АПФ розвиваються жовтяниця або суттєве підвищення рівня ферментів печінки, інгібітор АПФ слід відмінити і призначити відповідний подальший лікарський нагляд (див. розділ «Побічні реакції»).

Нейтропенія/ агранулоцитоз/ тромбоцитопенія/ анемія.

У пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, спостерігається розвиток нейтропенії/ агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів із нормальною функцією нирок і без інших ускладнених факторів нейтропенія розвивається рідко. Периндоприл слід дуже обережно застосовувати пацієнтам з колагенозами, під час імунодепресантної терапії, лікування алопуринолом або прокаїномідом або при комбінації цих обтяжуючих факторів, особливо у випадку попереднього порушення функції нирок. У деяких із цих пацієнтів розвиваються серйозні інфекції, що у чималій кількості випадків не відповідають на активну антибактеріальну терапію. При призначенні таким пацієнтам периндоприлу рекомендується

періодичний моніторинг рівня лейкоцитів. Пацієнтів слід проінструктувати про необхідність повідомляти лікаря про будь-який прояв інфекційного захворювання (біль у горлі, лихоманку).

Расовий фактор.

Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту частіше викликають ангіоневротичний набряк у представників негроїдної раси, порівнянно з пацієнтами інших рас.

Аналогічно з іншими інгібіторами АПФ, периндоприл менш ефективно знижує артеріальний тиск у представників негроїдної раси, порівняно з пацієнтами інших рас; можливим поясненням є ширше розповсюдження у представників негроїдної раси з гіпертензією низького вмісту реніну.

Кашель.

При лікуванні інгібіторами АПФ може розвиватися кашель. Характерним є непродуктивний стійкий кашель, який припиняється після відміни лікування. При диференціальній діагностиці кашлю слід враховувати кашель, викликаний інгібітором АПФ.

Оперативне втручання/анестезія.

Під час великої хірургічної операції або під час анестезії з використанням препаратів, які призводять до розвитку гіпотензії, периндоприл може блокувати утворення ангіотензину II внаслідок компенсаторного вивільнення реніну. Лікування слід припинити за день до операції. При розвитку гіпотензії, що пов'язана з цим механізмом, її можна корегувати за допомогою інфузійної терапії.

Гіперкаліємія.

У деяких пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ, включаючи периндоприл, спостерігалось підвищення сироваткового рівня калію. 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, триамтерену або амілориду), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм, або інших препаратів, які спричинюють підвищення концентрації калію в сироватці крові (наприклад гепарину). Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо пацієнтам із порушенням функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозну, іноді летальну аритмію. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доречним, їх слід застосовувати з обережністю та з частим моніторингом рівня калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти з цукровим діабетом

У пацієнтів із цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні препарати чи інсулін, слід ретельно контролювати рівень глікемії протягом першого місяця лікування інгібітором АПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарати літію

Зазвичай комбінації літію та периндоприлу не рекомендовані (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Калійзберігаючі діуретики, препарати калію та замінники солі із вмістом калію

Зазвичай комбінації периндоприлу та калійзберігаючих діуретиків, препаратів калію та замінників солі із вмістом калію не рекомендовані (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

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

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, або з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²) одночасний прийом з аліскіреном протипоказаний (див розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо терапія при подвійній блокаді РААС вкрай необхідна, її слід проводити тільки під ретельним лікарським наглядом, за умови частого ретельного оцінювання функції нирок, артеріального тиску та електролітів.

Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів до ангіотензину II не можна одночасно застосовувати у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

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

Годування груддю. Не рекомендується застосування периндоприлу тертбутиламіну в 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 відсутній.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Препарат застосовують один раз на добу, вранці, перед прийомом їжі.

Дозу слід підбирати індивідуально, з урахуванням показання для застосування та відповіді з боку артеріального тиску.

Таблетки по 8 мг не підлягають розділенню.

Таблетки по 4 мг підлягають розділенню.

Артеріальна гіпертензія.

Препарат слід застосовувати у вигляді монотерапії або у комбінації з гіпотензивними препаратами інших класів.

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

У пацієнтів із вираженою активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (особливо з реноваскулярною гіпертензією, порушенням водно-електролітного балансу, декомпенсацією серцевої діяльності або тяжкою гіпертензією) після введення початкової дози препарату може розвинути надлишкове зниження артеріального тиску. Таким пацієнтам рекомендують початкову дозу 2 мг, починати лікування слід під контролем лікаря.

Після першого місяця лікування дозу можна збільшити до 8 мг один раз на добу.

Після початку лікування периндоприлом може розвинути симптоматична артеріальна гіпотензія, імовірність якої вище у пацієнтів із супутнім лікуванням діуретиками. Таким пацієнтам рекомендують приймати препарат обережно через можливе зниження об'єму циркулюючої крові і/або дефіцит електролітів.

При можливості діуретики слід відмінити за 2-3 дні до початку лікування периндоприлом (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів із гіпертензією, яким не можна відмінити діуретики, лікування периндоприлом слід починати з дози 2 мг. Необхідно контролювати функцію нирок і рівень калію у сироватці крові. Подальші дози периндоприлу слід корегувати відповідно до відповіді з боку артеріального тиску. При необхідності лікування діуретиками можна відновити.

У пацієнтів літнього віку лікування слід починати з дози 2 мг, яку через місяць можна збільшити до 4 мг, а потім при необхідності і до 8 мг, залежно від функції нирок (див. таблицю нижче).

Серцева недостатність.

Периндоприл нерідко поєднують із призначенням діуретиків, що не зберігають калій, і/або дигоксином, і /або бета-блокаторами; у подібних випадках препарат слід приймати під ретельним лікарським контролем, починаючи з рекомендованої початкової дози 2 мг, вранці. При нормальному перенесенні через не менше ніж 2 тижні цю дозу можна збільшити на 2 мг, до 4 мг один раз на добу. Підбір дози повинен базуватися на клінічній відповіді конкретного пацієнта.

При тяжкій серцевій недостатності та в інших пацієнтів із груп високого ризику (у пацієнтів з порушенням функції нирок і тенденцією до електролітних порушень, при супутньому прийомі діуретиків і/або вазодилаторів) лікування слід починати під ретельним контролем (див. розділ «Особливості застосування»).

Перед початком лікування периндоприлом у пацієнтів із високим ризиком розвитку клінічно вираженої гіпотензії (тобто у пацієнтів із втратою електролітів із/без гіпонатріємії, із гіповолемією або у пацієнтів із супутньою активною терапією діуретиками) слід по можливості скорегувати ці стани. Перед і під час лікування периндоприлом необхідно контролювати артеріальний тиск, функцію нирок і сироватковий рівень калію (див. розділ «Особливості застосування»).

Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями

Рекомендована початкова доза становить 2 мг (½таблетки препарату Стопресс 4 мг) 1 раз на добу вранці.

Після 2 тижнів лікування дозу збільшують до 4 мг 1 раз на добу вранці.

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

Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів із документованою стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС).

Препарат слід призначати у дозі 4 мг один раз на добу протягом двох тижнів, далі збільшувати дозу до 8 мг один раз на добу (залежно від функції нирок і за умови доброго перенесення дози 4 мг).

Перед підвищенням дози до 8 мг один раз на добу залежно від функції нирок пацієнтам літнього віку слід призначати препарат по 2 мг один раз на добу протягом одного тижня, далі по 4 мг один раз на добу протягом наступного тижня (див. Таблицю 1. Корекція дози при порушенні функції нирок). Дозу слід підвищувати лише в тому випадку, якщо попередня нижча доза переносилася добре.

Особливі групи пацієнтів.

Як зазначено в таблиці 1, у пацієнтів із порушенням функції нирок доза повинна базуватися на кліренсі креатиніну:

Таблиця 1. Корекція дози у пацієнтів із порушенням функції нирок

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендована доза
$Cl_{CR} \geq 60$	4 мг на добу
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 мг на добу
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 мг через добу
Пацієнти, що перебувають на гемодіалізі*	
$Cl_{CR} < 5$	2 мг у день проведення діалізу

* Кліренс периндоприлату при діалізі становить 70 мл/хв. Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі, повинні отримувати цю дозу після сеансу гемодіалізу.

Корекція дози пацієнтам із порушенням функції печінки

Пацієнтам із порушенням функції печінки корекція дози не потрібна (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Діти. Ефективність та безпеку застосування дітям не вивчали, тому периндоприлу тертбутиламін призначати дітям не рекомендується.

Передозування.

Дані про передозування препарату у людини обмежені. Симптоми передозування інгібіторів АПФ можуть включати артеріальну гіпотензію, циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, серцебиття, брадикардію, запаморочення, занепокоєння, кашель тощо.

Рекомендоване лікування при передозуванні включає внутрішньовенне введення фізіологічного розчину. Якщо розвивається артеріальна гіпотензія, пацієнта слід перевести у горизонтальне положення, підняти нижні кінцівки. При можливості слід розглянути питання про проведення лікування у вигляді інфузії ангіотензину II і/або внутрішньовенного введення катехоламінів. Периндоприл і периндоприлат можна видалити із загального кровотоку шляхом гемодіалізу. Якщо розвивається брадикардія, стійка до консервативної терапії, показане встановлення штучного водія ритму. Слід безперервно контролювати показники життєво важливих функцій, сироватковий рівень електролітів і креатиніну.

Побічні реакції.

Профіль безпеки периндоприлу відповідає профілю безпеки інгібіторів АПФ.

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

Під час лікування периндоприлом спостерігалися зазначені нижче небажані ефекти, які розподілялися за частотою таким чином:

дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідкісні ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідкісні ($< 1/10000$), невідомі (частоту не можна оцінити на основі існуючих даних).

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Нечасті: еозинфілія.

Дуже рідкісні: агранулоцитоз або панцитопенія, зниження рівня гемоглобіну та гематокриту, лейкопенія /нейтропенія, гемолітична анемія у пацієнтів з уродженою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (див. розділ «Особливості застосування»), тромбоцитопенія.

Порушення метаболізму та обміну речовин.

Нечасті: гіпоглікемія (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), іперкаліємія, яка зникає після відміни препарату (див. розділ «Особливості застосування»), гіпонатріємія.

З боку психіки.

Нечасті: зміни настрою або порушення сну.

З боку нервової системи.

Часті: головний біль, запаморочення, парестезії.

Нечасті: сонливість, непритомність.

Дуже рідкі: сплутаність свідомості.

З боку зору.

Часті: затуманення зору:

З боку органів слуху.

Часті: дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи.

Часті: артеріальна гіпотензія та ефекти, що пов'язані з артеріальною гіпотензією.

Нечасті: пальпітація, тахікардія, васкуліт.

Дуже рідкі: аритмії, стенокардія (див. розділ «Особливості застосування»), інфаркт міокарда та інсульт, можливо, пов'язаний із надлишковою гіпотензією у пацієнтів високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку респіраторної системи та органів середостіння.

Часті: кашель, задишка.

Нечасті: бронхоспазм.

Дуже рідкі: еозинофільна пневмонія, риніт.

З боку травного тракту.

Часті: нудота, блювання, біль у животі, спотворення смаку (дисгевзія), диспепсія, діарея, запор.

Нечасті: сухість у роті.

Дуже рідкі: панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи.

Дуже рідкі: цитолітичний або холестатичний гепатит (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Часті: шкірні висипання, свербіж.

Нечасті: ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосових складок і /або гортані, кропив'янка (див. розділ «Особливості застосування»), реакції фоточутливості, пемфігоїд, гіпергідроз.

Дуже рідкі: мультиформна еритема.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини.

Часті: судоми м'язів.

Нечасті: артралгія, міалгія.

З боку нирок і сечовивідних шляхів.

Нечасті: ниркова недостатність.

Дуже рідкі: гостра ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз.

Нечасті: еректильна дисфункція.

Загальні порушення.

Часті: астенія.

Нечасті: біль у грудній клітці, нездужання, периферичні набряки, гіпертермія.

З боку крові та лімфатичної системи.

Дуже рідко помічалися випадки зниження рівня гемоглобіну і гематокриту, тромбоцитопенії, лейкопенії /нейтропенії та випадки агранулоцитозу або панцитопенії. У пацієнтів із уродженим дефіцитом Г-6ФДГ дуже рідко спостерігалися випадки гемолітичної анемії.

Дослідження.

Нечасті: підвищення рівня сечовини у крові, підвищення креатиніну у плазмі крові.

Рідкісні: підвищення рівня білірубину у плазмі крові, підвищення рівня печінкових ферментів.

Ушкодження, отруєння та ускладнення прийому.

Нечасті: падіння.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в сухому захищеному від світла місці при температурі нижче 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Фармацевтичний завод „Польфарма” С. А., Польща/

Pharmaceutical Works “Polpharma” S. A., Poland

Місцезнаходження.

вул. Пельплиньска, 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польща/
19 Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland