

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ПРИЛАМІД (PRILAMID)

Склад:

діючі речовини: perindopril; indapamide;

1 таблетка містить

2 мг периндоприлу терт-бутиламіну, що еквівалентно 1,669 мг периндоприлу, та 0,625 мг індапаміду або

4 мг периндоприлу терт-бутиламіну, що еквівалентно 3,338 мг периндоприлу, та 1,25 мг індапаміду;

допоміжні речовини:

гідроксипропілбетадекс, лактози моногідрат, повідон, целюлоза мікрокристалічна силікатована, кремнію діоксид, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, 2 мг / 0,625 мг: довгасті двоопуклі таблетки білого кольору, які мають лінію розподілу бою та на поверхні яких з одного боку рельєфно нанесені літери PI (лінія розподілу між P та I);

лінія розподілу призначена лише для полегшення розламування для кращого ковтання та не служить для розподілу на рівні дози;

таблетки, 4 мг / 1,25 мг: довгасті двоопуклі таблетки білого кольору які мають на поверхні з одного боку рельєфно нанесені літери PI.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ). Периндоприл та діуретики. Код АТХ C09B A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Приламід є комбінацією периндоприлу терт-бутиламінової солі, інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), та індапаміду, сульфонамідного діуретика. Він має такі ж фармакологічні властивості, як і кожен з його компонентів, взятий окремо, а також і ті, що отримані в результаті додаткової синергічної дії обох засобів у комбінації.

Фармакологічний механізм дії.

Пов'язаний з Приламідом

Приламід чинить додаткову синергічну протигіпертонічну дію двох компонентів.

Пов'язаний з периндоприлом

Периндоприл є інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II, судинозвужувальну молекулу; крім того, цей фермент стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз та розпад брадикініну, судинорозширювальної молекули, на неактивні гептапептиди. Це призводить до:

- зниження секреції альдостерону;
 - підвищення активності реніну в плазмі, оскільки альдостерон більше не забезпечує негативного зворотнього зв'язку;
 - зниження загального опору периферичних м'язів з переважною дією на м'язи судинного русла та нирок без супутнього утримання солі та води або без рефлексорної тахікардії при довготривалому лікуванні.
- Антигіпертензивна дія периндоприлу також спостерігається у пацієнтів із низьким або нормальним рівнем концентрації реніну.

Периндоприл діє через свій активний метаболіт – периндоприлат. Інші метаболіти неактивні.

Периндоприл знижує інтенсивність роботи серця:

- за допомогою судинорозширювальної дії на вени, можливо, викликані змінами в метаболізмі простагландинів: зниження переднавантаження;
- за допомогою зниження загального периферичного опору: зниження постнавантаження.

Дослідження, які проводилися за участю пацієнтів, хворих на серцеву недостатність, виявили:

- зниження тиску наповнення в лівому та правому шлуночку;
- зниження загального периферичного опору судин;
- підвищення хвилинного обсягу серця та покращення серцевого індексу;
- збільшення периферичного кровотоку в м'язах.

Результати тесту на фізичне навантаження також виявили покращення.

Пов'язаний з індапамідом

Індапамід є похідним сульфонамідів, який має індольне кільце, фармакологічно споріднений з групою тіазидних діуретиків. Індапамід інгібує реабсорбцію натрію в розвідному сегменті петлі нефрону в корковому шарі. Він збільшує виділення в сечу натрію та хлоридів, а також, меншою мірою, виділення калію та магнію, збільшуючи таким чином діурез та діючи як протигіпертонічний засіб.

Характеристики протигіпертонічної дії

Пов'язані з Приламідом

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, незалежно від віку спостерігалася дозозалежна протигіпертонічна дія Приламиду на діастолічний та систолічний артеріальний тиск у положенні лежачи або стоячи. Зазначена протигіпертонічна дія тривала протягом 24 годин. Зниження артеріального тиску було досягнуто менше ніж за один місяць без тахіфілаксії. Припинення лікування не мало ефекту зворотної дії. Одночасне застосування периндоприлу та індапаміду викликало протигіпертонічний ефект синергічного характеру порівняно із окремим застосуванням кожного засобу.

Пов'язані з периндоприлом

Периндоприл діє на всі ступені гіпертензії: від незначного до важкого. Зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається у положенні лежачи та стоячи.

Протигіпертонічна дія після одноразової дози є максимальною у період 4-6 годин та зберігається протягом 24 годин.

Спостерігається високий ступінь залишкового блокування АПФ протягом 24 годин, близько 80 %.

У пацієнтів, в яких спостерігається відповідь на лікування, артеріальний тиск нормалізується через один місяць та залишається в нормі без тахіфілаксії.

Припинення лікування не викликало зворотного ефекту гіпертензії.

Периндоприл виявляє судинорозширювальні властивості та відновлює еластичність головних артеріальних стовбурів, коригує гістоморфометричні зміни в резистивних артеріях та призводить до скорочення гіпертрофії лівого шлуночка. У разі необхідності додавання тіазидних діуретиків призводить до адитивної синергічної дії. Комбінація інгібітора АПФ з тіазидним діуретиком зменшує ризик гіпокаліємії, пов'язаний із застосуванням діуретика окремо.

Пов'язані з індапамідом

Індапамід у режимі монотерапії виявляє протигіпертонічний ефект, який зберігається протягом 24 годин. Цей ефект забезпечується в разі застосування доз, при яких сечогінні властивості є мінімальними. Протигіпертонічна дія зазначеного препарату пропорційна покращенню чутливості артерій та зниженню загального та артеріолярного периферичного судинного опору. Індапамід знижує гіпертрофію лівого шлуночка.

У разі застосування підвищених доз тіазидних та тіазидоподібних діуретиків протигіпертонічний ефект досягає плато, а небажані ефекти продовжують збільшуватися. Якщо лікування не виявляє очікуваного ефекту, дозу не слід збільшувати.

Крім того, виявилось, що у короткотривалий, середній та довготривалий період у пацієнтів з артеріальною гіпертензією індапамід:

- не впливає на обмін жирів: тригліцеридів, ЛНЩ- холестеролу, ЛВЩ-холестеролу;
- не впливає на обмін вуглеводів, навіть у пацієнтів із гіпертензією, хворих на діабет.

Фармакокінетика.

Пов'язана з Приламідом

Одночасне застосування периндоприлу та індапаміду не викликає змін їхніх фармакокінетичних властивостей порівняно із застосуванням окремо.

Пов'язана з периндоприлом

Після перорального прийому абсорбція периндоприлу є швидкою, пікова концентрація досягається протягом 1 години. Період напіввиведення периндоприлу з плазми становить 1 годину.

Периндоприл належить до проліків 27 % дози периндоприлу, яка потрапила до організму, досягає кровотоку у вигляді активного метаболіту периндоприлату. Окрім активного метаболіту периндоприлату, периндоприл утворює п'ять метаболітів, які не є активними. Пікова концентрація в плазмі досягається через 3-4 години.

Оскільки прийом їжі зменшує конверсію у периндоприлат і, отже, біодоступність, периндоприл терт-бутиламінову сіль слід приймати перорально у вигляді одноразової дози вранці перед їжею.

Був виявлений лінійний зв'язок між дозою периндоприлу та його виділенням у плазму. Об'єм розподілу становить близько 0,2 л/кг для незв'язаного периндоприлату. Зв'язування периндоприлату з білками плазми становить 20 %, головним чином з АПФ, але зв'язування залежить від концентрації.

Периндоприлат виводиться із сечею, а остаточний період напіввиведення незв'язаної фракції становить близько 17 годин, результатом чого є зберігання стабільного стану протягом 4 днів.

Виведення периндоприлу зменшується у пацієнтів літнього віку, а також у пацієнтів з серцевою або нирковою недостатністю. У разі ниркової недостатності бажано проводити коригування дози залежно від ступеня порушення функції (кліренсу креатиніну).

Кліренс периндоприлату під час діалізу становить 70 мл/хв.

Кінетика периндоприлу змінюється у пацієнтів, хворих на цироз: кліренс вихідної молекули з печінки знижується на половину. Однак кількість утвореного периндоприлату не знижується, отже, необхідно проводити коригування дози.

Пов'язана з індапамідом

Індапамід швидко та повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту.

Пікова концентрація в плазмі людини досягається приблизно через одну годину після перорального прийому лікарського засобу. Зв'язування з білками плазми становить 79 %.

Період напіввиведення становить від 14 до 24 годин (у середньому 18 годин). При повторному прийомі кумуляції не спостерігається. Виведення відбувається головним чином із сечею (70 % дози) та фекаліями (22 %) у формі неактивних метаболітів. У пацієнтів з нирковою недостатністю, фармакокінетика залишається незмінною.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії.

Протипоказання.

Протипоказання, пов'язані з периндоприлом:

- підвищена чутливість до периндоприлу або до будь-яких інших інгібіторів АПФ;
- ангіоедема (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ;
- вроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- одночасне застосування з препаратами, діючою речовиною яких є аліскірен, хворим на цукровий діабет, або пацієнтам 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»).

Протипоказання, пов'язані з індапамідом:

- гіперчутливість до індапаміду або до будь-яких інших сульфонамідів;
- порушення функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- печінкова енцефалопатія;
- тяжке порушення функції печінки;
- гіпокаліємія;
- за загальним правилом, даний лікарський засіб не рекомендується призначати у комбінації з неантиаритмічними препаратами, що може спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Протипоказання, пов'язані з препаратом Приламід

- підвищена чутливість до будь-якої допоміжної речовини.

Через відсутність достатнього клінічного досвіду Приламід не слід застосовувати:

- пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі;
- пацієнтам з нелікованою декомпенсованою серцевою недостатністю.
- одночасне застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФІ), в тому числі периндоприлу, або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу (*«подвійне блокування ренін-ангіотензинової системи (РАС) АПФІ, БРА або аліскіреном»*).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, спільні для периндоприлу та індапаміду.

Одночасне застосування не рекомендоване

Літій

Повідомлялося про оборотне збільшення рівня концентрації літію в сироватці токсичність у разі одночасного застосування літію з інгібіторами АПФ. Одночасне застосування тiazидних діуретиків може призвести до підвищення рівня літію та викликати ризик літєвої токсичності у сполученні з інгібіторами АПФ. Застосування периндоприлу в комбінації з індапамідом разом із літієм не рекомендоване. Однак, якщо комбінація інгібітора АПФ та діуретика виявляється необхідною, слід проводити ретельний моніторинг рівня літію в сироватці.

Одночасне застосування, яке вимагає особливого нагляду

Баклофен

Баклофен посилює антигіпертензивну дію препарату. Необхідно проводити моніторинг артеріального тиску та функції нирок, а також коригування дози протигіпертонічного засобу.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби(включаючи ацетилсаліцилову кислоту у високих дозах)

У разі прийому інгібіторів АПФ одночасно з нестероїдними протизапальними засобами можливе послаблення протигіпертонічного ефекту. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗЗ може призвести до підвищення ризику порушення функції нирок, включаючи можливість гострої ниркової недостатності, а також до підвищення рівня калію в сироватці, особливо у пацієнтів, у яких спостерігалися попередні відхилення у функції нирок. Комбінацію препаратів слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Слід підтримувати нормальний рівень води в організмі пацієнта та враховувати необхідність проведення моніторингу функції нирок після початку лікування з одночасним застосуванням препаратів, а також періодично проводити моніторинг надалі.

Антидепресанти іміпрамінового типу (трициклічні), нейролептики

Підвищений протигіпертонічний ефект та підвищений ризик ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).

Кортикостероїди, тетракозактид

Зниження протигіпертонічного ефекту (утримання солі та води, викликане кортикостероїдами).

Інші протигіпертонічні засоби

Застосування інших протигіпертонічних засобів у комбінації з периндоприлом/індапамідом може призвести до додаткового зниження артеріального тиску.

Пов'язані з периндоприлом

Одночасне застосування не рекомендоване

Калійзберігаючі діуретики (спіронолактон, триамтерен, окремо або в комбінації), калій (солі)

Інгібітори АПФ зменшують втрати калію, спричинені діуретиками. Калійзберігаючі діуретики (наприклад триамтерен, спіронолактон або амilorид), харчові добавки, що містять калій, або замінники солі з калієм можуть призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові (потенційно летального). Якщо одночасний прийом показаний через наявність підтвердженої гіпокаліємії, то препарат слід призначати з обережністю та з частим моніторингом рівня калію та ЕКГ.

Одночасне застосування, яке вимагає особливого нагляду

Протидіабетичні засоби (інсулін, гіпоглікемічні сульфонаміди)

Повідомлялося про одночасне застосування з каптоприлом та еналаприлом. Застосування інгібіторів АПФ може посилити гіпоглікемічний ефект у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримують лікування інсуліном або цукрознижуючими сульфонамідами. Епізоди гіпоглікемії виникають дуже рідко (можливо, через підвищення чутливості до глюкози та, як наслідок, зниження потреби в інсуліні).

Алопуринол, цитостатичні або імуносупресивні засоби, системні кортикостероїди або прокаїнамід

Одночасне застосування з інгібіторами АПФ може призвести до підвищення ризику лейкопенії.

Анестетичні засоби

Інгібітори АПФ можуть підсилювати гіпотензивний ефект деяких анестетичних засобів.

Діуретики (тіазидні або петльові діуретики)

Попереднє лікування із застосуванням високих доз діуретиків може призвести до зниження об'єму та до артеріальної гіпотензії після початку терапії із застосуванням периндоприлу.

Золото

Рідко повідомлялося про нітритоїдні реакції (симптоми включають приплив крові до обличчя, нудоту, блювання та артеріальну гіпотензію) у пацієнтів, які проходили лікування із застосуванням ін'єкцій препаратів золота (натрію ауротіомалат) та одночасно отримували терапію із застосуванням інгібітора АПФ, включаючи периндоприл.

Супутня терапія інгібіторами АПФ та блокаторами рецепторів ангіотензину У літературі повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або у хворих на цукровий діабет з ураженням рецепторів, 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 комбінації інгібітора АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) можливе тільки в індивідуальних випадках з ретельним контролем функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

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

Гліптини (лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин, відагліптин). При одночасному застосуванні з інгібітором АПФ підвищується ризик виникнення ангіоедеми через зниження активності дипептидилпептидази-IV (ДПП-IV) гліптином.

Взаємодії, пов'язані з індапамідом

Одночасне застосування, яке вимагає особливого нагляду:

Препарати, які можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует»
Через ризик виникнення гіпокаліємії, індапамід слід призначати з обережністю в комбінації з препаратами, які можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», такими як антиаритмічні препарати класу IA (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід), класу III (аміодарон, дофетилід, ібутилід, бретиліум, соталол), деякі нейролептики (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тріоридазин, трифлуопепазин), бензаміди (амілсульпрід, сульпірид, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (дроперидол, галоперидол), інші нейролептики (пімозид), інші препарати, такі як бепридил, сизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин, пентамідин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, вінкамін внутрішньовенно, метадон, астемізол, терфенадин. Необхідно запобігати зниженню рівня калію у плазмі крові та, при необхідності, його коригувати, здійснювати моніторинг QT-інтервалу.

Препарати, що знижують рівень калію: амфотерицин В (внутрішньовенний шлях введення), глюкокортикоїди та мінералокортикоїди (системний шлях), тетракозактид, стимулюючі проносні засоби
Підвищений ризик зниження рівня калію (адитивний ефект).

Моніторинг рівня калію та коригування в разі необхідності; особливий перегляд необхідний в разі лікування із застосуванням серцевих глікозидів. Рекомендовано застосовувати нестимулюючі проносні засоби.

Серцеві глікозиди

Низький рівень калію сприяє токсичному ефекту серцевих глікозидів. Необхідно проводити моніторинг рівня калію та ЕКГ та, в разі необхідності, переглядати систему лікування.

Метформін

Метформін може спричинити молочнокислий ацидоз внаслідок розвитку функціональної ниркової недостатності, пов'язаної з застосуванням діуретиків, особливо петльових. Метформін не можна застосовувати, якщо рівень креатиніну в плазмі перевищує 15 мг/л (135 мкм/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкм/л) у жінок.

Йодоконтрастні засоби

У разі дегідратації, пов'язаної із застосуванням діуретиків, ризик розвитку гострої ниркової недостатності зростає, особливо при призначенні великих доз йодоконтрастних засобів. Необхідно відновити водний баланс до призначення йодоконтрастних засобів.

Солі кальцію

Можливе виникнення гіперкальціємії через зниження елімінації кальцію в сечу.

Циклоспорин

Можливе підвищення креатиніну плазми без впливу на рівень циркулюючого циклоспорину, навіть якщо немає дефіциту води та натрію.

Особливості застосування.

Загальні для периндоприлу та індапаміду

Літій

Одночасне застосування літію та комбінації периндоприлу та індапаміду зазвичай не рекомендоване.

Пов'язані з периндоприлом

Кашель

Повідомлялося про виникнення сухого кашлю на фоні терапії інгібіторами АПФ. Цей кашель є тривалим і припиняється після відміни препарату. При виникненні цього симптому слід брати до уваги ятрогенну етіологію кашлю. Якщо терапія інгібітором АПФ потрібна для пацієнта, то можна розглянути питання про продовження терапії.

Нейтропенія/ агранулоцитоз/ тромбоцитопенія/ анемія

Серед пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок і при відсутності інших факторів ризику, нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам із колагенозами, під час терапії імунодепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом, або при поєднанні цих обтяжувальних факторів, особливо при наявності порушення функції нирок. У деяких із таких пацієнтів відзначався розвиток серйозних інфекційних захворювань, інколи – резистентних до інтенсивної антибіотикотерапії. При призначенні периндоприлу у таких пацієнтів рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Також пацієнти повинні знати, що необхідно повідомляти про будь-який прояв інфекційного захворювання (наприклад біль у горлі, підвищення температури тіла).

Гіперчутливість / ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про рідкі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини або гортані у пацієнтів під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу. Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках необхідно терміново припинити прийом препарату і встановити необхідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. Якщо набряк розповсюджується лише у зоні обличчя та губ, стан пацієнта, як правило, покращується без лікування, хоча антигістамінні препарати зменшують симптоми.

Ангіоневротичний набряк, пов'язаний з набряком гортані, може призвести до летального наслідку. Якщо набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань, що може призвести до обструкції дихальних шляхів, необхідне термінове проведення невідкладної терапії, яка може включати введення епінефрину 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів.

Повідомлялося, що у пацієнтів негроїдної раси, інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк порівняно з частотою такого у пацієнтів інших рас.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не був пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку при прийомі інгібіторів АПФ (див. розділ «Особливості застосування»). Повідомлялося про рідкі випадки виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ. У цих пацієнтів відзначався абдомінальний біль (з нудотою та блюванням або без них); у деяких випадках не спостерігалось попередньої ангіоедеми обличчя та рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз інтестинального ангіоневротичного набряку було встановлено при комп'ютерній томографії або при ультразвуковому дослідженні, або під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітора АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. Інтестинальний ангіоневротичний набряк слід брати до уваги при диференційному діагнозі абдомінального болю, що виникає у пацієнтів при прийомі інгібіторів АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізації

Повідомлялося про поодинокі випадки тривалих анафілактоїдних реакцій, що загрожували життю, у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ із одночасним десенсибілізуючим лікуванням препаратами, що містять бджолину отруту. Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з алергією після проведення десенсибілізації, та уникати їх призначення під час проведення імунотерапії препаратами, що містять бджолину отруту.

Однак для пацієнтів, які потребують призначення як інгібіторів АПФ, так десенсибілізаційних реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення застосування інгібітора АПФ щонайменше за 24 години до проведення десенсибілізації.

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ)

Рідко у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час проведення плазмаферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ) з сульфатом декстрану, повідомлялося про виникнення небезпечних для життя анафілактоїдних реакцій. Розвитку анафілактоїдних реакцій можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припинити лікування інгібіторами АПФ.

Гемодіаліз

Повідомлялося про анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які проходили діаліз із мембраною з високою щільністю потоку (напр., AN 69®) та одночасно отримували лікування із застосуванням інгібітора АПФ. У таких випадках необхідно розглядати можливість призначення цим пацієнтам іншого типу діалізної мембрани або іншого класу протигіпертонічних препаратів.

Калійзберігаючі діуретики, солі калію

Комбінація периндоприлу з калійзберігаючими діуретиками та солями калію зазвичай не рекомендована.

Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (при наявності серцевої недостатності, дефіциту води та електролітів, тощо)

Значна стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи спостерігалась при значному дефіциті води та електролітів (сувора безсольова дієта або тривале лікування діуретиками), у пацієнтів з низьким артеріальним тиском, при стенозі ниркових артерій, застійній серцевій недостатності або цирозі печінки з набряком та асцитом.

Блокування цієї системи інгібітором АПФ може спричинити, особливо під час першого застосування та протягом перших двох тижнів лікування, різке зниження артеріального тиску та/або підвищення рівня креатиніну у плазмі крові через виникнення функціональної ниркової недостатності. Іноді, хоча і рідко, це може мати гострий початок та виникнути у будь-який час.

У таких випадках лікування слід розпочинати з меншої дози з поступовим збільшенням дози.

Пацієнти літнього віку

Перед початком лікування слід перевірити функцію нирок та рівень калію. Після цього дозу підбирають залежно від відповіді артеріального тиску на лікування, особливо при наявності дефіциту води або електролітів, щоб знизити ризик виникнення раптової гіпотензії.

Хворі на атеросклероз

Ризик виникнення гіпотензії є у всіх пацієнтів, але особливої обережності потребують пацієнти з ішемічною хворобою серця або з недостатністю церебрального кровообігу. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати із мінімальної дози.

Реноваскулярна гіпертензія

Лікуванням реноваскулярної гіпертензії є реваскуляризація. Однак, інгібітори АПФ можуть бути показані для тих пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією, хто чекає на операцію або якщо така операція не можлива.

Приламід по 2 мг/0,625 мг не слід призначати пацієнтам з наявним стенозом ниркової артерії або з підозрою на нього. У такому випадку лікування необхідно розпочинати в умовах стаціонару з меншої дози, ніж рекомендована доза препарату.

Інші групи ризику

Лікування пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (IV ступеня) або пацієнтів з інсулінозалежним діабетом (через тенденцію до спонтанного підвищення рівня калію), слід розпочинати під медичним наглядом зі зменшеної початкової дози. Лікування бета-блокаторами у гіпертензивних пацієнтів з коронарною недостатністю не потрібно припиняти: інгібітор АПФ слід додати до бета-блокатора.

Пацієнти з цукровим діабетом

У пацієнтів із цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні засоби або отримують інсулін, слід ретельно контролювати рівень цукру протягом першого місяця терапії інгібітором АПФ.

Расові особливості

Як і інші інгібітори АПФ, периндоприл менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією, ніж у пацієнтів інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові цих пацієнтів.

Хірургічне втручання/анестезія

Інгібітор АПФ може спричинити гіпотензивний ефект при проведенні анестезії, особливо при застосуванні анестетика, який може знижувати артеріальний тиск. Тому при лікуванні інгібіторами АПФ тривалої дії, такими як периндоприл, препарат рекомендовано по можливості відмінити за одну добу до хірургічного втручання.

Стеноз аортального та мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія

Необхідно бути обережним при призначенні інгібіторів АПФ хворим з обструкцією виходу з лівого шлуночка.

Порушення функції печінки

Рідко прийом інгібіторів АПФ асоціювався з синдромом, який розпочинався з холестатичної жовтяниці та прогресував до швидкоплинного некрозу печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому неясний. Пацієнтам, у яких під час прийому інгібіторів АПФ розвинулася жовтяниця з підвищенням рівня печінкових ферментів, слід припинити застосування інгібітора АПФ та забезпечити відповідний медичний нагляд.

Гіперкаліємія

У деяких пацієнтів на фоні прийому інгібіторів АПФ, в тому числі периндоприлу, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність або зниження функції нирок, вік понад 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (таких як спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амilorид), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм; або інших препаратів, що спричиняють підвищення концентрації калію у сироватці крові (зокрема гепарину). Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозної, іноді летальної аритмії. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доречним, їх слід застосовувати з обережністю та з частим моніторингом рівня калію у сироватці крові.

Артеріальна гіпотензія.

Повідомлялося про виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю та супутньою нирковою недостатністю або без неї. Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії є вірогіднішим в осіб із більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають петльові діуретики у великих дозах, мають гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Для зниження ризику симптоматичної артеріальної гіпотензії на початку терапії та на етапі підбору доз пацієнти повинні знаходитися під ретельним наглядом лікаря (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Такі самі застереження існують для осіб з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може спричинити виникнення інфаркту міокарда або інсульту.

Ішемічна хвороба серця.

У випадку, якщо протягом першого місяця лікування периндоприлом відбувся епізод нестабільної стенокардії (будь-якої тяжкості), необхідно ретельно зважити співвідношення «ризик – користь», перш ніж вирішувати питання про продовження терапії.

Пов'язані з індапамідом

У разі порушення функції печінки тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть викликати печінкову енцефалопатію. У такому разі необхідно негайно припинити застосування зазначених діуретиків.

Реакції фоточутливості

Повідомлялося про реакції фоточутливості в разі прийому тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. У разі виникнення реакції фоточутливості під час лікування рекомендовано припинити лікування. У разі необхідності повторного застосування зазначених діуретиків, рекомендовано захищати відповідні зони від дії сонячних променів або штучного УФ випромінювання.

Попередження щодо застосування

Загальні для периндоприлу та індапаміду

Порушення функції нирок

При нирковій недостатності помірного та тяжкого ступеня (кліренс креатиніну <60 мл/хв) лікування препаратом протипоказане.

Якщо під час застосування препарату у хворих на артеріальну гіпертензію без існуючих видимих ознак порушення функції нирок виникли лабораторні ознаки ниркової недостатності, застосування препарату необхідно припинити з можливістю відновлення лікування меншою дозою або одним зі складових препарату.

Пацієнтам із нирковою недостатністю необхідно проводити моніторинг калію та креатиніну через два тижні від початку лікування та кожні два місяці у період терапевтичної стабілізації. Випадки виникнення ниркової недостатності спостерігалися переважно у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або з існуючим порушенням функції нирок, включаючи пацієнтів зі стенозом ниркової артерії.

Цей препарат не рекомендовано застосовувати пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки.

Гіпотензія та дефіцит води та електролітів

Є ризик раптової гіпотензії в разі попереднього зниження рівня натрію (особливо у пацієнтів, які мають стеноз ниркової артерії). У зв'язку з цим необхідно проводити систематичні аналізи на наявність клінічних ознак зниження рівня води та електролітів, яке може супроводжуватися інтеркурентними епізодами діареї чи блювання. Таким пацієнтам необхідно проводити регулярний моніторинг рівня електролітів у плазмі. У разі явної гіпотензії може бути потрібна внутрішньовенна інфузія ізотонічного розчину.

Короткочасна гіпотензія не є протипоказанням для продовження лікування. Після відновлення задовільного обсягу циркулюючої крові та задовільного артеріального тиску можна поновлювати лікування із застосуванням або низьких доз препарату, або тільки одного компонента.

Рівень калію

Комбінація периндоприлу та індапаміду не запобігає розвитку гіпокаліємії, особливо у пацієнтів, хворих на діабет або з нирковою недостатністю. Так само, як і з будь-яким протигіпертонічним засобом, який містить діуретик, необхідно проводити регулярний моніторинг рівня калію в плазмі.

Допоміжні речовини

Приламід містить лактозу. Пацієнтам, які мають рідкісні спадкові порушення, пов'язані з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат.

Пов'язані з індапамідом

Баланс води та електролітів

Натрій у плазмі крові

Рівень натрію у плазмі крові необхідно перевіряти до початку лікування, а потім проводити перевірку регулярно з рівними інтервалами. Будь-яке лікування із застосуванням діуретиків може викликати зниження рівня натрію, що може призвести до серйозних наслідків. Зниження рівня натрію спочатку може проходити безсимптомно, тому його слід ретельно перевіряти. Пацієнтам літнього віку та пацієнтам, хворим на цироз, необхідно проводити перевірку частіше.

Калій у плазмі крові

Зниження рівня калію та гіпоглікемія є найбільшим ризиком, пов'язаним із прийомом тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Необхідно попереджати зниження рівня калію (3,4 ммоль/л) у певних груп ризику, таких як пацієнти літнього віку та/або пацієнти, які погано харчуються, незалежно від того, чи приймають вони препарати множинної дії, пацієнти, хворі на цироз із набряком та асцитом, пацієнти, які мають коронарне захворювання та серцеву недостатність. У таких випадках гіпоглікемія підвищує токсичність серцевих глікозидів для серця та ризик порушення серцевого ритму.

Пацієнти, в яких наявне подовження інтервалу QT, також належать до групи ризику, незалежно від того, чи є ця ознака уродженою або ятрогенною. Гіпоглікемія, так само, як у разі брадикардії, діє як фактор, що сприяє розвитку важких порушень серцевого ритму, зокрема тріпотіння-мерехтіння шлуночків, які можуть мати летальний наслідок.

В усіх випадках необхідно проводити частіший моніторинг рівня калію. Першу перевірку рівня калію в плазмі необхідно зробити протягом першого тижня після початку лікування.

У разі виявлення низького рівня калію необхідно провести корекцію лікування.

Кальцій у плазмі крові

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть скорочувати виведення кальцію із сечею та спричиняти незначне та тимчасове підвищення рівня кальцію в плазмі. Явно підвищений рівень кальцію може бути пов'язаний із недиагностованим гіперпаратиреозом. У таких випадках лікування слід припинити до обстеження паращитоподібної залози.

Глюкоза в крові

Пацієнтам, хворим на діабет, необхідно проводити моніторинг рівня глюкози в крові, особливо якщо в них спостерігається низький рівень калію.

Сечова кислота

У пацієнтів із гіперурикемією може збільшуватися тенденція до нападів подагри.

Функція нирок та діуретики

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики повністю ефективні тільки за умови нормальної функції нирок або лише незначного її порушення (рівень креатиніну нижче 25 мг/л, тобто 220 мкмоль/л у дорослих).

У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну плазми потрібно розрахувати з урахуванням віку, маси тіла та статі, використовуючи формулу Кокрофта:

$$\text{Кліренс креатиніну } c_{cr} = (140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} / 0,814 \times \text{рівень креатиніну в плазмі}$$

де:

вік, відображений в роках;

маса тіла – в кг;

рівень креатиніну у плазмі – у мкмоль/л.

Ця формула використовується для чоловіків літнього віку, її слід адаптувати для жінок, помноживши результат на 0,85.

Гіповолемія, спричинена втратою води та натрію внаслідок приймання діуретиків, на початку лікування спричиняє зниження гломерулярної фільтрації. Це може призвести до підвищення рівня сечовини у крові та креатиніну плазми крові. Ця транзиторна функціональна ниркова недостатність не має наслідків у пацієнтів із нормальною функцією нирок, але може погіршити існуючу ниркову недостатність.

Спортсмени

Цей препарат містить активну речовину, яка може спричинити позитивну реакцію при проведенні допінг-контролю у спортсменів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Застосування інгібіторів АПФ протипоказано у період вагітності або жінкам, які планують завагітніти.

Спеціальні застереження, пов'язані з периндоприлом.

Переконливих епідеміологічних доказів тератогенного ризику при застосуванні інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності немає; однак не можна виключати невелике підвищення цього ризику. У випадках, коли продовження лікування гіпотензивними лікарськими засобами вважається обов'язковим, пацієнтки, які планують вагітність, повинні бути переведені на альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають підтверджені дані про безпеку при застосуванні 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 протягом II та III триместрів вагітності чинить токсичний вплив на ембріон (порушення функції нирок, маловоддя, уповільнення формування кісткової тканини черепа) та на організм новонародженої дитини (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо ж прийом інгібіторів АПФ мав місце у II та III триместрах 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.

Спеціальні застереження, пов'язані з індапамідом.

Наслідком тривалого застосування тiazидного діуретика під час III триместру вагітності може бути зниження об'єму циркулюючої крові вагітної жінки та матково-плацентарного кровонаповнення, що може спричинити фетоплацентарну ішемію і затримку розвитку плода. Крім того, у рідкісних випадках спостерігалися гіпоглікемія та тромбоцитопенія у новонародженого.

Годування груддю.

Приламід протипоказаний у період годування груддю. Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або відміни препарату, враховуючи важливість терапії для матері.

Спеціальні застереження, пов'язані з периндоприлом.

Застосування периндоприлу у період годування груддю не рекомендоване у зв'язку з відсутністю даних щодо застосування у цій категорії пацієнтів. Слід надати перевагу альтернативному лікуванню з доведеним профілем безпеки, особливо у період годування груддю новонародженого або недоношеного немовляти.

Спеціальні застереження, пов'язані з індапамідом.

Індапамід проникає у грудне молоко. Індапамід відноситься до тiazидоподібних діуретиків, застосування яких у період годування груддю спричиняє пригнічення лактації. Також можуть розвинутися гіперчутливість до похідних сульфонамідів, гіпокаліємія та ядерна жовтяниця.

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

Препарат Приламід не впливає на увагу, але у разі виникнення симптомів, пов'язаних зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або при комбінації з іншим антигіпертензивним засобом, може впливати на здатність керувати автомобілем і іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування. Одна таблетка Приламиду (2 мг/0,625 мг) на добу є одноразовою дозою, яку бажано приймати вранці перед їжею. Якщо артеріальний тиск не нормалізувався протягом місяця, дозу слід подвоїти.

У разі клінічної доцільності можна розглядати можливість прямого переходу від монотерапії до комбінації периндоприл/індапамід.

Пацієнти літнього віку

Лікування слід починати зі звичайної дози, яка становить одну таблетку Приламиду 2 мг/0,625 мг на добу після визначення зміни артеріального тиску у відповідь на лікування та стану функції нирок.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

У разі важкого порушення функції нирок (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) лікування протипоказане. Для пацієнтів, які мають порушення функції нирок середнього ступеня (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв), максимальна доза становить одну таблетку Приламиду 2 мг/0,625 мг на добу. Пацієнтам, в яких кліренс креатиніну є вищим або дорівнює 60 мл/хв, не потрібне коригування дози. Рекомендований звичайний нагляд лікаря з частим моніторингом рівня креатиніну та калію.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

У разі важкого порушення функції печінки лікування протипоказане.

Для пацієнтів із порушенням функції печінки середнього ступеня коригування дози не потрібне.

Діти.

Приламід не слід призначати дітям (віком до 18 років), оскільки ефективність та переносимість периндоприлу для дітей не встановлені.

Передозування.

У разі передозування найчастішою небажаною реакцією є артеріальна гіпотензія, яка іноді може супроводжуватися нудотою, блюванням, судомами, запамороченням, сонливістю, сплутаністю свідомості, олігурією, що може прогресувати до анурії (внаслідок гіповолемії). Можуть виникнути порушення водно-електролітного балансу (зниження рівня калію та натрію у плазмі крові), гіпервентиляція, прискорене серцебиття (пальпітація).

Заходи першої допомоги включають швидке виведення препарату з організму – промивання шлунка та/або призначення активованого вугілля, після цього виконують нормалізацію водно-електролітного балансу в умовах стаціонару.

У разі виникнення значної артеріальної гіпотензії пацієнту потрібно надати горизонтального положення з низьким узголів'ям. У разі необхідності слід провести внутрішньовенне введення ізотонічного розчину натрію хлориду або застосувати будь-який інший спосіб відновлення об'єму крові. Також може бути прийняте рішення щодо інфузійного лікування ангіотензином II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів, якщо це можливо.

Периндоприлат, активна форма периндоприлу, може бути видалений з організму за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Побічні реакції.

Застосування периндоприлу інгібує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та сприяє зниженню втрати калію, викликаного індапамідом. У 4 % пацієнтів, які проходили лікування Іриламідом, спостерігалася гіпокаліємія (рівень калію < 3,4 ммоль/л).

З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, лейкопенія/нейтропенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, панцитопенія, зниження рівня гемоглобіну та гематокриту.

Про анемію повідомлялося у разі прийому інгібіторів АПФ у певної категорії пацієнтів (пацієнти після трансплантації нирки, пацієнти, які перебувають на гемодіалізі).

Гемолітична анемія у пацієнтів із вродженою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Психічні розлади: зміни настрою або порушення сну.

З боку нервової системи: парестезія, головний біль, запаморочення, вертиго, сплутаність свідомості, непритомність, астенія, синкопе, сонливість.

З боку органів зору: порушення зору.

З боку органів слуху та вушного лабіринту: дзвін у вухах

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія (ортостатична або інша). У пацієнтів, які належать до групи високого ризику внаслідок надмірної гіпотензії, можливе виникнення аритмії (у тому числі брадикардії, шлуночкової тахікардії та фібриляції передсердь), стенокардії та інфаркту міокардіальної тахікардії типу «пірует», яка може мати летальний наслідок, гіпотензії – ортостатичної або іншої, васкуліту.

З боку дихальної системи: повідомлялося про сухий кашель під час застосування інгібіторів АПФ.

Характеризується стійкістю та зникає після припинення лікування. За наявності цього симптому слід розглядати ятрогенну етіологію, диспное, бронхоспазм, еозинофільну пневмонію, риніт.

З боку травної системи: запор, сухість у роті, нудота, біль у надчеревній зоні, анорексія, блювання, біль у животі, порушення відчуття смаку, диспепсія, діарея, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит цитолітичний або холестатичний, у разі печінкової недостатності є можливість розвитку печінкової енцефалопатії.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висип, свербіж, макропапульозні висипи, ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані, кропив'янка, реакції гіперчутливості, головним чином, дерматологічні, у пацієнтів, схильних до алергічних та астматичних реакцій, пурпура, можливе загострення існуючого гострого розсіяного червоного вовчак, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, повідомлялося про випадки реакцій фоточутливості, пемфігоїд.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: судоми, артралгія, міалгія.

З боку нирок та сечостатевої системи: ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: імпотенція

Загальні порушення та реакції в місці введення: астенія, пітливість, біль у грудній клітці, гіпертермія.

Дослідження:

Підвищення рівня білірубину у плазмі крові.

- подовження інтервалу QT на ЕКГ;
 - підвищення рівня глюкози та сечової кислоти в крові під час лікування;
 - незначне підвищення рівня креатиніну в сечі та плазмі, яке відновлюється після припинення лікування.
- Це збільшення спостерігається з більшою частотою у випадках стенозу ниркової артерії, у разі лікування артеріальної гіпертензії із застосуванням діуретиків та в разі ниркової недостатності;
- підвищення рівня печінкових ферментів.

З боку метаболізму та обміну поживних речовин: гіперкаліємія, гіпокаліємія з особливо значним зниженням рівня калію у деяких пацієнтів, які належать до групи ризику, підвищення рівня калію, зазвичай тимчасове, гіпонатріємія з гіповолемією, що спричиняє зневоднення та ортостатичну гіпотензію. Супутня втрата іонів хлору може спричинити вторинний компенсаторний метаболічний алкалоз (частота та вираженість цього явища низькі); гіпоглікемія.

Ушкодження, отруєння та ускладнення прийому.

Нечасто: підвищене потовиділення.

Термін придатності. 2 роки

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30°C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати в оригінальній упаковці.

Упаковка. Картонна коробка, що містить 2 або 3 або 6 блістерів по 10 таблеток.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Лек Фармацевтична компанія д.д./

Lek Pharmaceuticals d.d.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Веровшкова 57, Любляна 1526, Словенія/

Verovskova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia.