

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПЕРИНДОПРИЛ САНДОЗ®
(PERINDOPRIL SANDOZ[□])

Склад:

діюча речовина: perindopril

1 таблетка містить 2 мг периндоприлу терт-бутиламіну;

або 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну;

або 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну;

допоміжні речовини: гідроксипропілбетадекс, целюлоза мікрокристалічна, целюлоза мікрокристалічна силікатизована, калію полакрилін, кремнію діоксид, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 2 мг: білі круглі двоопуклі таблетки з маркуванням **2** з одного боку;

таблетки по 4 мг: білі круглі двоопуклі таблетки насічкою з одного боку та маркуванням **4** з іншого;

таблетку можна розподілити на дві рівні частини;

таблетки по 8 мг: білі круглі двоопуклі таблетки з маркуванням **8** з одного боку.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Периндоприл є інгібітором ферменту, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (ангіотензинперетворюючий фермент, АПФ). Перетворюючий фермент або кіназа, – це екзопептидаза, яка робить можливим перетворення ангіотензину I на судинозвужувальний ангіотензин II, а також призводить до розщеплення судинозвужувального брадикініну до неактивного гептапептиду.

Інгібування АПФ призводить до зниження рівня ангіотензину II в плазмі, результатом чого є збільшення активності реніну в плазмі (шляхом інгібування негативного зворотного зв'язку вивільнення реніну), а також зниження секреції альдостерону. Оскільки АПФ інактивує брадикінін, інгібування АПФ також призводить до збільшення активності циркулюючої та локальної калікреїн-кінінових систем (і, таким чином, також до активації системи простагландинів). Можливо, цей механізм сприяє антигіпертонічній дії інгібіторів АПФ та є частково відповідальним за деякі з небажаних ефектів, які вони викликають (такі як кашель).

Периндоприл діє через свій активний метаболіт периндоприлат. Інші метаболіти не проявляють інгібуючої дії на АПФ *in vitro*.

Гіпертензія

Периндоприл є активним при всіх ступенях гіпертензії: легкому, середньому та тяжкому; спостерігалось зниження систолічного та діастолічного тиску як у положенні пацієнта лежачи, так і в положенні стоячи.

Периндоприл знижує резистентність периферичних судин, що призводить до зниження артеріального тиску. Внаслідок цього збільшується периферичний кровотік, впливу на частоту серцевих скорочень не спостерігається.

Як правило, збільшується нирковий кровотік, тоді як рівень клубочкової фільтрації (РКФ) залишається незмінним.

Антигіпертонічна дія є максимальною між 4 та 6 годинами після прийому одноразової дози та підтримується щонайменше протягом 24 годин: залишковий ефект становить близько 87-100 % пікового ефекту.

Зниження артеріального тиску відбувається швидко. У пацієнтів, у яких спостерігається позитивна відповідь на лікування, показники приходять до норми протягом одного місяця; тахіфілаксії не спостерігається.

Припинення лікування не призводить до повернення до попереднього стану.

Периндоприл скорочує гіпертрофію лівого шлуночка.

Підтверджено, що у людини периндоприл виявляє судинорозширювальний ефект. Він покращує еластичність великих артерій та зменшує співвідношення «товщина середньої оболонки стінки судини / показник просвіту малих артерій».

Додаткова терапія із застосуванням тiazидних діуретиків виявляє синергічний ефект адитивного типу.

Комбінація інгібіторів АПФ та тiazидних препаратів також знижує ризик гіпокаліємії, спричиненої лікуванням із застосуванням діуретиків.

Серцева недостатність

Периндоприлу терт-бутиламін скорочує роботу серця шляхом зниження попереднього та наступного навантаження.

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

- зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків;
- зниження загальної резистентності периферичних судин;
- збільшення хвилинного серцевого викиду та покращення серцевого індексу.

Під час порівняльних досліджень перше застосування дози 2 мг периндоприлу терт-бутиламіну пацієнтами із серцевою недостатністю слабкого або середнього ступеня не було пов'язане зі значним зниженням артеріального тиску порівняно з плацебо.

Пацієнти зі стабільною ІХС

Дослідження EUROPA було багатоцентровим міжнародним рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим клінічним дослідженням, яке тривало 4 роки.

Дванадцять тисяч двісті вісімнадцять (12 218) пацієнтів віком від 18 років були відібрані методом випадкової вибірки та розподілені на групи, які приймали периндоприл 8 мг (n = 6110) або плацебо (n = 6108).

У популяції, яка брала участь у дослідженні, виявилось коронарне артеріальне захворювання без клінічних ознак серцевої недостатності. Загалом 90 % пацієнтів до цього мали інфаркт міокарда та/або коронарну реваскуляризацію. Більшість пацієнтів отримували медикацію, передбачену дослідженням, крім традиційного лікування, включаючи інгібітори тромбоцитів, засоби, які знижують рівень ліпідів, та бета-блокатори.

Основним критерієм ефективності була сукупність летальних наслідків серцево-судинних патологій, випадків інфарктів міокарда, які не мали летального наслідку, та/або випадків зупинки серця з успішною реанімацією. Лікування із застосуванням периндоприлу в дозі 8 мг один раз на добу призвело до значного скорочення первинної кінцевої точки за абсолютною величиною на 1,9% (відносне зниження ризику 20 %, 95 % ДІ [9,4; 28,6] – p<0,001).

У пацієнтів, які мали в анамнезі інфаркт міокарда та/або реваскуляризацію, спостерігалось абсолютне зниження первинної кінцевої точки на 2,2 % відповідно до відносного зниження ризику (RRR) 22,4 % (95 % ДІ [12,0; 31,6] – p<0,001) порівняно з плацебо.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому абсорбція периндоприлу була швидкою та пікова концентрація досягається протягом 1 години. Біодоступність становить від 65 до 70 %.

Близько 20 % загального обсягу абсорбованого периндоприлу перетворювалася на периндоприлат, активний метаболіт. Крім активного периндоприлату, периндоприл виробляє п'ять метаболітів, які є неактивними. Період напіввиведення периндоприлу з плазми становить 1 годину. Пікова концентрація периндоприлу в плазмі досягається протягом періоду від 3 до 4 годин.

Прийом їжі зменшує обсяг перетворення на периндоприлат та внаслідок цього знижує біодоступність.

Периндоприлу терт-бутиламін слід приймати перорально в одноразовій дозі один раз на день вранці перед їдою.

Об'єм розподілу становить близько 0,2 л/кг для незв'язаного периндоприлату. Зв'язування білків є незначним (зв'язування периндоприлату з ангіотензинперетворюючим ферментом становить менше 30 %), але воно залежить від концентрації.

Периндоприлат виводиться з організму із сечею, період напіввиведення незв'язаної фракції становить від 3 до 5 годин. Дисоціація периндоприлату, зв'язаного з ангіотензинперетворюючим ферментом, призводить до ефективного періоду напіввиведення 25 годин, що забезпечує стабільний стан протягом 4 діб.

Після повторного прийому кумуляції периндоприлу не спостерігається.

Пацієнти літнього віку та пацієнти з серцевою або нирковою недостатністю

Виведення периндоприлату з організму зменшується у пацієнтів літнього віку, а також у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю.

Коригування дози в разі ниркової недостатності залежить від ступеня порушення (кліренс креатиніну).

Кліренс периндоприлату в разі діалізу становить 70 мл/хв.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Кінетика периндоприлу змінюється у пацієнтів, хворих на цироз печінки: печінковий кліренс вихідної молекули знижується наполовину. Однак об'єм утвореного периндоприлату не зменшується, тому коригування дози не потрібне.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Артеріальна гіпертензія.
- Серцева недостатність.
- Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями.
- Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документально підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця.

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, або до будь-якого іншого інгібітору АПФ;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі після застосування інгібітору АПФ;
- ідіопатичний або спадковий ангіоневротичний набряк;
- вагітні жінки або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- одночасне призначення з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам, хворим на цукровий діабет, або з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73²м (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Калійзберігаючі діуретики (наприклад триамтерен, амілорид), солі калію. Можливе виникнення гіперкаліємії (у т.ч. летальної), особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю (адитивний гіперкаліємічний ефект). Вищезазначені препарати не рекомендовані для одночасного застосування з периндоприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Однак, якщо одночасне призначення вищезазначених речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий моніторинг калію плазми крові.

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

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги.

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

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

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 знижується завдяки відміні діуретика, підвищенню об'єму циркулюючої крові або споживанню солі перед початком терапії периндоприлу тертбутиламіном. Лікування слід розпочинати з низьких доз та поступово їх збільшувати.

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

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

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

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон). У разі одночасного застосування еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу з низькими дозами інгібітору АПФ необхідно 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 ІМ 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 засоби (НПЗЗ), включаючи ацетилсаліцилову кислоту ≥ 3 г/добу. Можливе послаблення антигіпертензивного ефекту під час одночасного застосування інгібіторів АПФ з НПЗЗ, такими як: ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори ЦОГ-2, неселективні НПЗЗ. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗЗ може призвести до збільшення ризику погіршення функції нирок, у тому числі імовірності розвитку гострої ниркової недостатності, підвищення рівня калію у плазмі крові, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок в анамнезі. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, зокрема пацієнтам літнього віку. Пацієнтам слід відновити водний баланс, а також необхідно приділити увагу моніторингу функції нирок одразу після призначення комбінованої терапії та періодично надалі.

Одночасне застосування, що потребує деякої уваги.

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

Гліптини (лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин, вільдагліптин). У пацієнтів, яким призначено комбінацію гліптину та інгібітору АПФ, можливе підвищення ризику виникнення ангіоедеми внаслідок того, що гліптин знижує активність дипептидилпептидази-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»).

Симптоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

Золото. ніtratoподібна 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.

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

Артеріальна гіпотензія.

Прийом інгібіторів АПФ може спричинити зниження артеріального тиску. Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігається рідше у пацієнтів 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»). Як 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 тертбутиламін 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, периндоприлу тертбутиламін призначають з обережністю пацієнтам зі стенозом мітрального клапана або обструкцією виходу з лівого шлуночка (аортальний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія).

Ниркова недостатність.

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

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

У деяких пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки при застосуванні інгібіторів АПФ спостерігалось збільшення рівнів сечовини крові та креатиніну у сироватці крові, які зазвичай поверталися до норми після припинення лікування. Це особливо стосується пацієнтів із нирковою недостатністю. При наявності супутньої реноваскулярної гіпертензії ризик виникнення тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності підвищується. Лікування таких пацієнтів слід починати під ретельним спостереженням лікаря, з маленьких доз та з обережною титрацією доз. З огляду на вищесказане, лікування діуретиками може сприяти виникненню артеріальної гіпотензії, тому їх потрібно відмінити та проводити моніторинг функції нирок у перші тижні лікування ериндоприлу тертбутиламином.

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

Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі

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

Пацієнти після трансплантації нирки.

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

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.

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

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

Пацієнти, які в анамнезі мали ангіоневротичний набряк, що не був пов'язаний з прийомом інгібітору АПФ, знаходяться в групі підвищеного ризику щодо виникнення ангіоедеми під час прийому інгібітору 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 та рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз інтестинального ангіоневротичного набряку був встановлений під час комп'ютерної томографії черевної порожнини або ультразвукового дослідження, або під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітору АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. Інтестинальний ангіоневротичний набряк необхідно виключити під час проведення диференційного діагнозу у пацієнтів з абдомінальним болем, які приймають інгібітори АПФ.

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 припинити лікування інгібіторами АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії

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

Печінкова недостатність.

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

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія.

Серед пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів 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 обтяжуючих факторів, особливо на тлі існуючого порушення функції нирок. Іноді у вищезазначених пацієнтів можуть розвиватися серйозні інфекції, які в поодиноких випадках не відповідають на інтенсивну антибіотикотерапію. Якщо периндоприл призначати таким пацієнтам, рекомендовано періодично контролювати кількість лейкоцитів крові та пацієнти мають знати, що необхідно сповіщати про будь-який прояв інфекційного захворювання (біль у горлі, лихоманку).

Расовий фактор.

Інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як й інші інгібітори АПФ, периндоприл менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас. Що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові пацієнтів з артеріальною гіпертензією з популяції афро-американців.

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.

Хірургічне втручання/анестезія.

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

Гіперкаліємія.

У деяких пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік (понад 70 років), цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, триамтерену або амilorиду), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм, або інших препаратів, які спричиняють 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, хворі на цукровий діабет.

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

Літій.

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

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

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

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

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»).

Допоміжні речовини.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.Препарат протипоказано застосовувати вагітним жінки або жінкам, 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 неостаточні, тому незначного підвищення ризику не можна виключати. За винятком випадків, коли тривалий прийом інгібіторів АПФ

вважається необхідним, пацієнток при плануванні вагітності слід перевести на альтернативну антигіпертензивну терапію, що має доведений профіль безпеки для вагітних. Після встановлення вагітності лікування інгібіторами АПФ необхідно негайно припинити та, у разі необхідності, призначити альтернативну терапію. Відомо, що прийом інгібіторів АПФ під час II та III триместрів вагітності призводить до фетотоксичності та неонатальної токсичності. У випадку, 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 чинить прямого впливу на здатність керувати транспортними засобами або працювати з автоматизованими системами. 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.

Рекомендовано приймати периндоприлу терт-бутиламін один раз на добу вранці перед їдою та запивати достатньою кількістю рідини (наприклад води).

Дозу слід підбирати індивідуально, згідно з анамнезом пацієнта та показниками артеріального тиску.

Артеріальна гіпертензія

Периндоприлу терт-бутиламін можна застосовувати як монотерапію або в комбінації з іншими антигіпертонічними препаратами.

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

У пацієнтів з високою активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (зокрема реноваскулярною артеріальною гіпертензією, зниженням рівня солі та/або міжклітинної рідини, декомпенсацією серцевої діяльності або тяжкою гіпертензією) може спостерігатися значне зниження артеріального тиску після прийому початкової дози.

Таким пацієнтам рекомендована початкова доза 2 мг, а лікування необхідно починати під наглядом лікаря. Через місяць лікування дозу можна збільшити до 8 мг один раз на добу.

Після початку лікування із застосуванням периндоприлу терт-бутиламіну можлива симптоматична гіпотензія; це найбільш вірогідно у пацієнтів, які одночасно отримують супутнє лікування із застосуванням діуретиків. Тому в такому випадку рекомендована обережність, оскільки можливе зниження об'єму солі та/або міжклітинної рідини. Якщо це можливо, слід припинити прийом діуретиків за 2 або 3 дні до початку терапії із застосуванням периндоприлу терт-бутиламіну.

Пацієнтам із гіпертензією, яким не можна припиняти прийом діуретиків, терапію із застосуванням периндоприлу терт-бутиламіну слід починати з дози 2 мг. Необхідно проводити моніторинг функції нирок та рівня калію в сироватці. Подальшу дозу периндоприлу терт-бутиламіну слід коригувати залежно від показників артеріального тиску. У разі необхідності терапію із застосуванням діуретиків можна поновити.

Пацієнти літнього віку з гіпертензією

Пацієнтам літнього віку слід починати лікування з дози 2 мг, яку можна поступово збільшувати до 4 мг через один місяць та до 8 мг у разі необхідності залежно від стану функції нирок.

Симптоматична серцева недостатність

Рекомендовано застосовувати периндоприлу терт-бутиламін, загалом пов'язаний із прийомом діуретиків та/або дигоксину та/або бета-блокатора, під ретельним наглядом лікаря. Рекомендована початкова доза становить 2 мг, приймати її слід вранці. Якщо пацієнт добре переносить препарат, дозу можна збільшувати на 2 мг з інтервалом не менше 2 тижнів до 4 мг на добу. Коригування дози слід проводити індивідуально для кожного пацієнта залежно від клінічного стану пацієнта.

Лікування пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю, а також пацієнтів, які належать до інших груп високого ризику (пацієнти з нирковою недостатністю та зі схильністю до порушень електролітного балансу, пацієнти, які отримують супутнє лікування із застосуванням діуретиків та/або лікування із застосуванням судинорозширювальних засобів), слід починати під ретельним наглядом лікаря.

Пацієнтам, які мають високий ризик симптоматичної гіпотензії, наприклад пацієнтам, в яких спостерігається втрата солі із чи без гіпонатріємії, пацієнтам із гіповолемією або пацієнтам, які отримували лікування із застосуванням сильнодіючих діуретиків, необхідно провести коригування зазначених станів. Необхідно проводити ретельний моніторинг артеріального тиску, функції нирок та рівня калію в сироватці як до початку, так і протягом лікування із застосуванням периндоприлу терт-бутиламіну.

Зниження ризику небажаних явищ з боку серця у пацієнтів зі стабільною ІХС

Периндоприлу терт-бутиламін слід застосовувати в дозі 4 мг один раз на добу протягом двох тижнів, після чого дозу слід збільшити до 8 мг один раз на добу залежно від стану функції нирок та за умови, що така доза добре переноситься пацієнтом.

Запобігання повторному інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями

Рекомендована початкова доза становить 2 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 пацієнт потребує додаткового контролю артеріального тиску, можна призначити індапамід у дозі 1 таблетка на день. Лікування можна розпочинати будь-коли у термін від 2 тижнів до кількох років після первинного інсульту.

Пацієнти літнього віку зі стабільною ішемічною хворобою серця

Пацієнтам літнього віку слід приймати препарат у дозі 2 мг на добу протягом одного тижня, а потім у дозі 4 мг один раз на добу протягом ще одного тижня, перед тим як починати прийом препарату в дозі 8 мг на добу, залежно від стану функції нирок (див. таблицю 1). Дозу слід збільшувати, тільки якщо попередня нижча доза добре переносилася пацієнтом.

Пацієнти із нирковою недостатністю

Дозування для пацієнтів із нирковою недостатністю залежить від рівня кліренсу креатиніну, як викладено в таблиці 1.

Таблиця 1.

Коригування дози в разі ниркової недостатності

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 день
Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі	
$Cl_{CR} < 15$	2 мг у день проведення діалізу

* Кліренс периндоприлату під час діалізу становить 70 мл/хв. Пацієнтам, які проходять гемодіаліз, слід приймати препарат після гемодіалізу.

Пацієнти із печінковою недостатністю

Пацієнтам із печінковою недостатністю не потрібно коригувати дозу.

Діти.

Ефективність та безпеку застосування дітям не вивчали, тому периндоприлу тербутиламінпризначати дітям не рекомендується.

Передозування.

Стосовно передозування наявні обмежені дані. Симптоми, пов'язані із передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати артеріальну гіпотензію, циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, сильне серцебиття, брадикардію, запаморочення, занепокоєність та кашель.

Рекомендоване лікування в разі передозування передбачає внутрішньовенне введення фізіологічного розчину. У разі виникнення артеріальної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтального положення з низьким узголів'ям. Якщо це можливо, можна також розглядати лікування із застосуванням ангіотензину II у вигляді інфузії та/або з внутрішньовенним введенням катехоламінів. Периндоприл можна вивести із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу. У разі брадикардії, резистентної до лікування, показана електрокардіостимуляція із застосуванням штучного водія ритму. Необхідний постійний моніторинг основних показників стану організму, рівня електролітів у сироватці та концентрації креатиніну.

Побічні реакції.

Частоту небажаних реакцій, викладених у таблиці 2, визначають за такою умовною класифікацією: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); непоширені (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідкісні (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); поодинокі ($< 1/10\ 000$), невідомо (неможливо визначити за наявними даними).

Таблиця 2.

Класи систем органів	Поширені	Непоширені	Поодинокі	Невідомо
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної системи		Еозинофілія	Зниження рівня гемоглобіну та гематокриту, тромбоцитопенія, лейкопенія/нейтропенія, агранулоцитоз або панцитопенія. У пацієнтів з	

Порушення з боку метаболізму та обміну поживних речовин		Гіпоглікемія гіперкаліємія, оборотна після припинення лікування, гіпонатріємія	уродженим дефіцитом G-6PDH повідомлялося про гемолітичну анемію Гіпонатріємія	
Порушення з боку психіки		Зміни настрою або порушення сну		
Порушення з боку нервової системи	Головний біль, запаморочення, вертиго, парестезія	Сонливість, непритомність	Сплутаність свідомості	
Порушення з боку органів зору	Порушення зору			
Порушення з боку органів слуху та вушного лабіринту	Дзвін у вухах			
Порушення з боку серця		Тахікардія, пальпітація	Аритмія, стенокардія та інфаркт міокарда, можливо, як вторинне явище гіпотензії у пацієнтів, які належать до групи високого ризику	
Васкулярні порушення	Гіпотензія та (та пов'язані з нею симптоми)		Інсульт, можливо, як вторинне явище гіпотензії у пацієнтів, які належать до групи високого ризику	Васкуліт
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	Кашель, диспное, задишка	Бронхоспазм	Еозинофільна пневмонія, риніт	

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту Гепатобіліарні порушення	Нудота, блювання, біль у животі, дисгевзія, диспепсія, діарея, запор	Сухість у роті	Панкреатит Цитолітичний або холестатичний гепатит	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Висип, свербіж	Ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані, кропив'янка, Гіпергідроз, пемфігоїд, реакції фоточутливості	Мультиформна еритема	
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	М'язові спазми, артралгія, міалгія			
Порушення з боку нирок та сечостатевої системи		Ниркова недостатність	Гостра ниркова недостатність	
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз		Імпотенція		
Загальні порушення та реакції в місці введення	Астенія, біль у грудній клітці, нездужання, периферичні набряки, гіпертермія			
Ушкодження, отруєння та ускладнення прийому	падіння			

• Дослідження

Збільшення рівня сечовини в крові та рівня креатиніну в плазмі, оборотна гіперкаліємія, яка зникає після припинення лікування. Ці явища є особливо вірогідними за наявності ниркової недостатності, тяжкої серцевої недостатності та реноваскулярної артеріальної гіпертензії.

У рідкісних випадках повідомлялося про підвищення рівня печінкових ферментів та білірубину в сироватці. Повідомлялося, що у невеликої кількості пацієнтів виникли такі небажані реакції: кашель, гіпотензія, ангіоневротичний набряк, раптова зупинка серця.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 2 мг

Блістер, що містить 10 таблеток; по 3 (10x3) або 9 (10x9) блістерів у картонній коробці.

Таблетки по 4 мг та 8 мг

Блістер, що містить 10 таблеток; по 3 (10x3) або 6 (10x6) або 9 (10x9) блістерів у картонній коробці.

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.