

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Пренеса[□]
(Prenessa[□])

Склад:

діюча речовина: периндоприлу терт-бутиламін;

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Периндоприл є інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II. Ангіотензинперетворювальний фермент, або кінза, є ексопептидазою, що дає можливість перетворювати ангіотензин I на ангіотензин II, а також спричиняє розпад вазодилататорного агента брадикініну з утворенням неактивного гептапептиду. Гальмування активності ангіотензинперетворювального ферменту призводить до зменшення концентрації ангіотензину II у плазмі крові, підвищення активності реніну у плазмі крові (за рахунок пригнічення негативного зворотного зв'язку на вивільнення реніну) і зниження секреції альдостерону. Оскільки ангіотензинперетворювальний фермент блокує брадикінін, гальмування активності цього ферменту призводить до збільшення активності циркулюючої та локальної калікреїн-кінінової системи, а отже – до активації системи простагландинів. Такий механізм сприяє дії інгібіторів АПФ щодо зниження артеріального тиску і частково відповідає за появу деяких побічних ефектів (наприклад, кашель).

Периндоприл в організмі перетворюється на активний метаболіт – периндоприлат. Інші метаболіти не демонструють активності в інгібуванні АПФ в експериментальних умовах.

Артеріальна гіпертензія.

Периндоприл проявляє активність при слабкій, помірній і тяжкій артеріальній гіпертензії. Він знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск як у положенні лежачи, так і в положенні стоячи.

Периндоприл знижує загальний периферичний опір, що призводить до зменшення системного артеріального тиску. Збільшення периферичного кровообігу відбувається практично без зміни частоти серцевих скорочень. Як правило, відбувається збільшення ниркового кровотоку, при цьому швидкість клубочкової фільтрації практично не змінюється.

Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4-6 годин після однократного прийому та зберігається щонайменше 24 години: співвідношення Т/Р (максимальна ефективність/мінімальна ефективність упродовж доби) периндоприлу становить 87-100 %. Артеріальний тиск знижується швидко. У пацієнтів, які відповіли на лікування, нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця та зберігається без тахіфілаксії.

У разі припинення застосування периндоприлу ефекту відміни не виникає.

Периндоприл зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

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

Комбінована терапія з тiazидним діуретиком виявляє адитивний синергійний ефект. Комбінація інгібітору АПФ та тiazидного діуретика також зменшує ризик гіпокаліємії, спричиненої діуретиком.

Серцева недостатність.

В експериментальних дослідженнях застійну серцеву недостатність було викликано перев'язуванням коронарної артерії та доведено що, Периндоприл зменшує гіпертрофію міокарду та надмірну кількість субендокардіального колагену, відновлює співвідношення міозину до ізоензиму, та знижує частоту виникнення реперфузійної аритмії.

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

Дослідження за участю пацієнтів із серцевою недостатністю продемонстрували:

- зменшення тиску наповнення правого та лівого шлуночків,
- зниження системного периферичного опору,
- збільшення серцевого індексу та покращення серцевого викиду,
- збільшення регіонального м'язового кровотоку в міокарді.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція.

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

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

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

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

Розподіл.

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

Виведення.

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

Особливі групи пацієнтів.

Виведення периндоприлату уповільнюється у пацієнтів літнього віку, а також у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю. Рекомендовано підбирати дозу для пацієнтів з нирковою недостатністю, враховуючи ступінь недостатності (кліренсу креатиніну).

Діалізний кліренс периндоприлату – 70 мл/хв.

Кінетика периндоприлу змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс периндоприлу зменшується вдвічі. Однак кількість периндоприлату, що утворюється, не зменшується. Отже, таким хворим не потрібно коригувати дозу.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Артеріальна гіпертензія.
- Серцева недостатність.
- Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями.
- Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів із документально підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця.
- Довготривале лікування зменшує ризик виникнення інфаркту міокарда та серцевої недостатності (за результатами дослідження EUROPA).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого інгредієнта препарату, а також до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).
- Наявність ангіоневротичного набряку в анамнезі, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (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/1,73 м²) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Протипоказаний жінкам, що планують вагітність та вагітним.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби що викликають гіперкаліємію.

Деякі лікарські засоби або терапевтичні класи лікарських засобів можуть викликати виникнення гіперкаліємії, 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 з *аліскіреном* пацієнтам хворим на цукровий діабет або пацієнтам з порушеною функцією нирок з огляду на підвищений ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок, кардіоваскулярної захворюваності і смертності та не рекомендовано (див. розділ «Особливості застосування») всім іншим групам пацієнтів.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину: за даними літератури відомо, що у пацієнтів з встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або з цукровим діабетом з ураженням органів-мішеней, одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (в тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно до 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: підвищення ризику виникнення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Калійзберігаючі діуретики (наприклад, триамтерен, амлорид), солі калію: виникнення гіперкаліємії (можливо 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: посилення антигіпертензивного ефекту. За необхідності слід контролювати артеріальний тиск та адаптувати дозу антигіпертензивних засобів.

Діуретики: у пацієнтів, які приймають діуретики, та особливо тих, у кого порушений водно-електролітний обмін, можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту знижується завдяки відміні діуретика, підвищенню об'єму циркулюючої крові або споживанню солі перед початком терапії периндоприлом тербутиламіном. 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 фоні 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) на протязі 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 день з низькими дозами інгібітору АПФ необхідно:

- у випадку недотримання рекомендацій щодо призначення даної комбінації існує ризик виникнення гіперкаліємії (можливо летальної) під час лікування пацієнтів з серцевою недостатністю II-IV класу по 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 тербутиламіну. Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами, або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.

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

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

Симпатоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

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 ауроіомалат).

Естрогени.

При одночасному застосуванні можливе зменшення антигіпертензивної дії препарату за рахунок затримки рідини в організмі.

Засоби, що пригнічують функцію кісткового мозку, разом із інгібіторами АПФ підвищують ризик нейтропенії та/або агранулоцитозу.

Алкоголь, діуретики, антигіпертензивні засоби, трициклічні антидепресанти потенціюють гіпотензивний ефект периндоприлу та підвищують ризик розвитку ортостатичної гіпотензії.

Особливості застосування.

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

Стабільна ішемічна хвороба серця:

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

Артеріальна гіпотензія.

Прийом інгібіторів АПФ може спричинити зниження артеріального тиску. Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігається рідше у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією та є більш вірогідною у пацієнтів з гіповолемією, у тих, хто приймає діуретики, знаходиться на дієті з обмеженням кількості солі, у пацієнтів на діалізі, у пацієнтів з діареєю або блюванням, або у пацієнтів з тяжкою ренін-залежною артеріальною гіпертензією (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» 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 під час початку терапії та на етапі підбору доз пацієнтам необхідно знаходитися під ретельним наглядом лікаря (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Такі 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 горизонтальне положення та у разі необхідності ввести внутрішньовенно 0,9 % (9 мг/мл) розчин натрію хлориду. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого застосування препарату, який зазвичай можна застосовувати без будь-яких перешкод після відновлення об'єму крові та підвищення артеріального тиску.

У деяких пацієнтів із застійною серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском 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 випадку ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) початкова доза периндоприлу призначається 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 спостерігалася 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. У таких пацієнтів лікування слід починати під ретельним спостереженням лікаря з маленьких доз та з обережною титрацією доз.

Враховуючи вищесказане, лікування діуретиками може сприяти виникненню артеріальної гіпотензії, тому їх потрібно відмінити та проводити моніторинг функції нирок у перші тижні лікування периндоприлу 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 з уже існуючою нирковою недостатністю. Може стати необхідним зниження дози та/або відміна діуретика та/або периндоприлу тертбутиламіну.

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 тертбутиламіну 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 тертбутиламіну (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 не відомий. Пацієнтам, у яких розвинулася жовтяниця або значне підвищення печінкових ферментів на фоні прийому інгібітору АПФ, необхідно припинити його прийом та отримати відповідне медичне обстеження і лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія.

Серед пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозами, під час терапії імуносупресорами, алопуринолом або прокаїнамідом, або при поєднанні цих 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 призначається 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 негроїдної раси з артеріальною гіпертензією.

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 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 збільшенням об'єму циркулюючої крові.

Гіперкаліємія

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

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

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

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: застосування інгібіторів АПФ протипоказане під час вагітності.

Пацієнтка 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, за 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 під час 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 автоматизованими системами може бути зниженою.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений дорослим для перорального застосування.

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

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

Артеріальна гіпертензія.

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

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

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

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

На початку терапії периндоприлом можливе виникнення симптоматичної гіпотензії, особливо у пацієнтів, які застосовують діуретики. Таким пацієнтам розпочинати лікування периндоприлом слід з обережністю, оскільки у них може бути дефіцит води та/або солі. Якщо це можливо, слід припинити застосування діуретику за 2-3 дні до початку лікування периндоприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Для пацієнтів з артеріальною гіпертензією, якщо не можна припинити застосування діуретиків, лікування периндоприлом слід розпочинати з добової дози 2 мг. У таких пацієнтів слід контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові. Подальше підвищення дозування периндоприлу має здійснюватися залежно від показників артеріального тиску, а при необхідності лікування діуретиками може бути відновлено.

Пацієнтам літнього віку лікування слід розпочинати з дози 2 мг, яка може бути підвищена до 4 мг через 1 місяць лікування, а потім, у разі необхідності, залежно від функцій нирок – до 8 мг з урахуванням функції нирок (див. таблицю нижче).

Серцева недостатність.

Пацієнтам із серцевою недостатністю, яким периндоприлу тертбутиламін зазвичай призначають одночасно з діуретиком, що виводить калій, та/або дигоксином, та/або β-блокатором лікування рекомендовано розпочинати під ретельним медичним наглядом та з початкової дози 2 мг, яка приймається вранці. Через 2 тижні, за умови доброї переносимості препарату, дозу можна підвищити до 4 мг 1 раз на добу. Дозу підбирають індивідуально, залежно від клінічного стану пацієнта.

Лікування пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю та інших пацієнтів із групи високого ризику (з порушенням функцій нирок та схильністю до порушень рівня електролітів, пацієнтів, які отримують одночасну терапію діуретиками та/або вазодилаторами) слід розпочинати під ретельним медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів з високим ризиком виникнення симптоматичної гіпотензії, зокрема у пацієнтів із дефіцитом електролітів з гіпонатріємією або без неї, у пацієнтів із гіповолемією або у тих, хто отримував інтенсивну терапію діуретиками, слід провести корекцію вищезазначених станів, якщо можна, до початку терапії периндоприлом. Артеріальний тиск, функцію нирок та рівень калію у сироватці крові слід ретельно контролювати до початку та в ході лікування периндоприлом (див. розділ «Особливості застосування»).

Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів із документально підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця.

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

Пацієнтам літнього віку спочатку призначати препарат у дозі 2 мг 1 раз на добу впродовж 1-го тижня, впродовж наступного тижня – 4 мг 1 раз на добу. Через 1 тиждень дозування підвищити до 8 мг 1 раз на добу. Дозу можна підвищити тільки за умови доброї переносимості попередньої більш низької дози.

Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями.

Початкова доза периндоприлу для пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі становить 2 мг на добу у вигляді однократної ранкової дози. Після 2 тижнів лікування дозу підвищити до 4 мг на добу та застосовувати впродовж ще 2 тижнів перед початком введення індапаміду.

Необхідний ретельний контроль артеріального тиску.

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

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

Пацієнти з порушенням функцій нирок.

Дозування для пацієнтів із нирковою недостатністю залежить від кліренсу креатиніну.

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

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

Пацієнти з печінковою недостатністю

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

Діти.

Ефективність та безпека застосування дітям (до 18 років) не вивчалися. Тому периндоприлу тертбутиламін призначати дітям не рекомендується.

Передозування.

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

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

Побічні реакції.

Психічні порушення: порушення сну та настрою.

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

З боку органів зору: порушення зору.

З боку органів слуху: шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи: пальпітація, тахікардія, артеріальна гіпотензія (особливо після застосування першої дози).

Дуже рідко поширені: внаслідок раптового зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ризику можуть виникнути аритмія, стенокардія, інфаркт міокарда, інсульт.

Повідомлялося також про випадки виникнення васкулітів.

З боку дихальної системи, грудної клітки та органів середостіння: кашель, диспное, бронхоспазм, еозинофільна пневмонія, риніт.

Порушення метаболізму та обміну речовин: гіпоглікемія, гіпонатріємія.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, біль у животі, дисгевзія, розлади травлення, діарея і запор, сухість у роті, панкреатит.

З боку печінки та жовчного міхура: цитолітичний або холестатичний гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизової оболонки, язика, голосової щілини, гортані, кропив'янка, реакції фоточутливості, перфігоїд, гіпергідроз, поліморфна еритема.

З боку скелетно-м'язового апарату, сполучної та кісткової тканин: м'язові судоми, артралгія, міалгія.

З боку нирок і сечового міхура: ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: імпотенція.

Загальні порушення: астенія, підвищення потовиділення, біль у грудній клітці, нездужання, периферичні набряки, гіпертермія, падіння.

З боку системи крові та лімфатичної системи: зниження рівня гемоглобіну, гематокрит, тромбоцитопенія, лейкопенія/нейтропенія, еозинофілія, випадки агранулоцитозу і панцитопенії.

У пацієнтів із вродженим дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази спостерігалися поодинокі випадки гемолітичної анемії.

Можливе підвищення сечовини в крові та креатиніну в сироватці крові, виникнення оборотної гіперкаліємії, особливо у пацієнтів із нирковою недостатністю, тяжкою серцевою недостатністю, реноваскулярною гіпертензією. Підвищення рівня печінкових трансаміназ та рівня білірубину в сироватці крові відзначались як рідко поширені.

Термін придатності. 3 роки.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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