

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АМ-АЛІТЕР

(AM-ALITER)

Склад:

діючі речовини: периндоприл, амлодипін;

1 таблетка містить: периндоприлу терт-бутиламіну 4 мг, що еквівалентно 3,338 мг периндоприлу та амлодипіну бесилату 6,935 мг, що еквівалентно 5 мг амлодипіну,

або периндоприлу терт-бутиламіну 4 мг, що еквівалентно 3,338 мг периндоприлу та амлодипіну бесилату 13,870 мг, що еквівалентно 10 мг амлодипіну,

або периндоприлу терт-бутиламіну 8 мг, що еквівалентно 6,676 мг периндоприлу та амлодипіну бесилату 6,935 мг, що еквівалентно 5 мг амлодипіну,

або периндоприлу терт-бутиламіну 8 мг, що еквівалентно 6,676 мг периндоприлу та амлодипіну бесилату 13,870 мг, що еквівалентно 10 мг амлодипіну;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; кросповідон; натрію гідрокарбонат; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Препарати, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори АПФ, комбінації. Інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів. Периндоприл та амлодипін. Код АТХ C09B B04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Периндоприл

Механізм дії

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

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

Клінічна ефективність та безпека

Артеріальна гіпертензія.

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

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

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

Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4–6 годин після одноразового прийому та зберігається щонайменше 24 години: співвідношення Т/Р (ефективність перед прийомом наступної дози/максимальна ефективність) периндоприлу становить 87–100 %.

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

У разі припинення застосування периндоприлу ефекту відміни не виникає.

Периндоприл зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

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

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

EUROPA – це міжнародне мультицентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження, яке тривало 4 роки. У дослідженні приймали участь

пацієнти з підтвердженою ішемічною хворобою серця та без клінічно підтвердженої серцевої недостатності. Загалом 90 % пацієнтів перенесли в анамнезі інфаркт міокарда та/або операцію з реваскуляризації. Більшість пацієнтів у дослідженні отримувала периндоприл на додаток до стандартної терапії: дезагреганти, гіполіпідемічні препарати та β -блокатори.

Головними критеріями оцінки ефективності була комбінована точка: серцево-судинна летальність, нелетальний інфаркт міокарда та/або зупинка серця з подальшим успішним запуском. Результатом терапії периндоприлом терт-бутиламином у дозі 8 мг 1 раз на добу стало достовірне абсолютне зменшення показника первинної кінцевої точки дослідження.

Амлодипін

Механізм дії

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

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

- амлодипін розширює периферичні артеріоли і таким чином знижує загальний периферичний опір (постнавантаження). Оскільки частота серцевих скорочень не змінюється, зниження навантаження на серце зменшує споживання енергії міокардом та його потребу у кисні;
- амлодипін також частково сприяє розширенню головних коронарних артерій та коронарних артеріол як у незмінених, так і в ішемізованих зонах міокарда. Така дилатація збільшує надходження кисню до міокарда у хворих на вазоспастичну стенокардію (стенокардія Принцметала або варіантна стенокардія).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією прийом амлодипіну 1 раз на добу забезпечує клінічно виражене зниження артеріального тиску протягом 24 годин як у положенні лежачи, так і в положенні стоячи. Завдяки повільному початку дії амлодипін не спричиняє гострої гіпотензії.

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

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

Ішемічна хвороба серця (ІХС)

Ефективність амлодипіну у запобіганні клінічних подій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) було оцінено у незалежному мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні – «Порівняння амлодипіну з еналаприлом щодо обмеження випадків тромбозу (CAMELOT)». Протягом 2 років пацієнти застосовували: амлодипін у дозі 5–10 мг, еналаприл у дозі 10–20 мг та плацебо у додаток до стандартної терапії статинами, β -блокаторами, діуретиками та аспірином. Результати дослідження свідчать

про те, що лікування амлодипіном було пов'язане з меншою кількістю випадків госпіталізації з приводу стенокардії та операцій реваскуляризації у пацієнтів з ІХС.

Серцева недостатність

Дослідження з гемодинаміки та клінічні дослідження з контролем навантаження з участю пацієнтів із серцевою недостатністю II-IV ФК за NYHA показали, що амлодипін не призводив до клінічного погіршення за результатами показників переносимості фізичних навантажень, фракцією викиду лівого шлуночка та клінічною симптоматикою.

Метою плацебо-контрольованого дослідження PRAISE було оцінити вплив амлодипіну на пацієнтів із серцевою недостатністю III-IV ФК за NYHA, які приймали дигоксин, діуретики та інгібітори АПФ. Дослідження показало, що застосування амлодипіну не призвело до підвищення ризику летальності або підвищення ризику захворюваності/летальності, пов'язаних із серцевою недостатністю.

PRAISE-2 – довготривале плацебо-контрольоване дослідження. Мета дослідження – оцінити вплив амлодипіну на пацієнтів із серцевою недостатністю III-IV ФК за NYHA, без клінічних симптомів або об'єктивних даних, які підтверджують або є в основі ішемічної хвороби. Пацієнти, які брали участь у дослідженні, тривалий час приймали інгібітори АПФ, препарати дигіталісу та діуретики. Дослідження показало, що амлодипін не має впливу на загальну кардіоваскулярну летальність. У рамках дослідження прийом амлодипіну асоціювався із підвищенням повідомлень щодо набряку легенів.

ALLHAT – дослідження різних типів лікування для попередження серцевих нападів

Рандомізоване подвійне сліпе дослідження з вивчення захворюваності/летальності ALLHAT (Антигіпертензивне та гіполіпідемічне лікування для профілактики серцевих нападів) проводили для порівняння сучасних терапевтичних засобів: амлодипіну у дозі 2,5–10 мг/добу (блокатор кальцієвих каналів) або лізиноприлу у дозі 10–40 мг/добу (інгібітор АПФ) у якості терапії першої лінії та тіазидного діуретика хлорталідону у дозі 12,5–25 мг/добу у пацієнтів з м'якою і помірною артеріальною гіпертензією.

У дослідженні брали участь пацієнти з артеріальною гіпертензією віком від 55 років, які спостерігалися в середньому протягом 4,9 року. Пацієнти мали хоча б один додатковий кардіоваскулярний фактор ризику, у тому числі попередній інфаркт міокарда або інсульт, або підтвердження іншого атеросклеротичного серцево-судинного захворювання, діабет II типу, дисліпідемію ЛВЩ (ліпопротеїди високої щільності), гіпертрофію лівого шлуночка, що була встановлена на електрокардіограмі або під час ехокардіографії, паління.

Первинна кінцева точка дослідження була комбінованою і складалася з летальних ускладнень ІХС або нелетального інфаркту міокарда. Серед вторинних кінцевих точок: частота виникнення серцевої недостатності (складова комбінованої серцево-судинної кінцевої точки) була достовірно вищою у групі, що приймала амлодипін, порівняно з групою, що приймала хлорталідон. Не було відзначено достовірної різниці у летальності з будь-яких причин між терапією на основі амлодипіну та терапією на основі хлорталідону.

Властивості спільні для периндоприлу та амлодипіну

Дослідження ASCOT-BLPA (Anglo-Scandinavian Cardiac outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) з вивчення захворюваності та летальності було проведено з участю пацієнтів з гіпертензією та мали щонайменше 3 із нижченаведених кардіоваскулярних факторів ризику: гіпертрофія лівого шлуночка (виявлена за даними ЕКГ або ехокардіографії), інші відхилення,

виявлені на електрокардіограмі, цукровий діабет II типу, захворювання периферичних артерій, перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, чоловіча стать, вік від 55 років, мікроальбумінурія або протеїнурія, паління, співвідношення рівня загального холестерину плазми до холестерину ЛВЩ 6 і більше, сімейний анамнез раннього виникнення ІХС.

Основною метою дослідження було оцінити та порівняти довготривалі ефекти двох режимів довготривалої антигіпертензивної терапії на комбіновану кінцеву точку – нелетальний інфаркт міокарда (включаючи німий інфаркт міокарда) та летальні ускладнення ІХС, а саме – амлодипіну у комбінації з периндоприлом, який додавався у разі необхідності зниження тиску, порівняно з терапією атенололом у комбінації з діуретиком бендрофлуметіазидом, що додавався у разі необхідності зниження тиску.

У кінці дослідження більшість пацієнтів отримувала щонайменше два антигіпертензивні засоби, але були й такі, що отримували монотерапію амлодипіном та атенололом.

За результатами дослідження відзначалося недостовірне зниження первинної кінцевої точки, що складалася з нелетального інфаркту міокарда (включаючи безсимптомний інфаркт міокарда) та летальних ускладнень ІХС у групі пацієнтів, які застосовували комбінацію амлодипін/периндоприл порівняно з групою атенолол/бендрофлуметіазид. Однак спостерігалось достовірне зниження всіх показників вторинних кінцевих точок (за винятком летальної та нелетальної серцевої недостатності) у групі пацієнтів, які отримували амлодипін/периндоприл.

Фармакокінетика.

Швидкість та ступінь всмоктування периндоприлу та амлодипіну як монопрепаратів, так і у складі фіксованої комбінації АМ-АПІТЕР достовірно не відрізняються.

Периндоприл

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 досягає кровотоку у вигляді активного метаболіту – периндоприлату. Крім активного метаболіту – периндоприлату, препарат утворює 5 метаболітів, які є неактивними. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3–4 години після прийому.

Прийом їжі зменшує перетворення периндоприлу у периндоприлат, отже, зменшується його біодоступність, тому добову дозу периндоприлу терт-бутиламіну рекомендується приймати одноразово вранці перед їжею.

Розподіл

Відзначається лінійна залежність між дозою периндоприлу та його концентрацією у плазмі крові. Об'єм розподілу незв'язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг.

Зв'язування периндоприлату з білками плазми становить 20 %, головним чином з ангіотензинперетворювальним ферментом, але цей показник є дозозалежним.

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.

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

Печінкова недостатність

Діалізний кліренс периндоприлату – 70 мл/хв.

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

Амлодипін

Абсорбція, розподіл, зв'язування з білками плазми крові

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

Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

Біотрансформація/виведення

Період напіввиведення із плазми крові становить приблизно 35–50 годин, що дозволяє призначати препарат 1 раз на добу.

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

Пацієнти літнього віку.

Час досягнення максимальної концентрації амлодипіну у плазмі крові у людей літнього віку та молодших пацієнтів є однаковим. У пацієнтів літнього віку відзначається тенденція до зниження кліренсу амлодипіну та, відповідно, збільшення показника AUC та періоду напіввиведення. Підвищення показника AUC та часу напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю відповідало віковим особливостям досліджуваних пацієнтів.

Печінкова недостатність

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Пов'язані з периндоприлом:

- підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-яких інших інгібіторів АПФ;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ;
- уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- одночасне застосування з препаратами, які містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- одночасне застосування з сакубітрілом/валсартаном (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки (див. розділ «Особливості застосування»).

Пов'язані з амлодипіном:

- тяжка артеріальна гіпотензія;
- підвищена чутливість до діючої речовини або до похідних дигідропіридину;
- шок, включаючи кардіогенний шок;
- обструкція виходу з лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти тяжкого ступеня);
- серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда з нестабільною гемодинамікою.

Пов'язані з препаратом АМ-АЛІТЕР:

Усі вищезазначені протипоказання, пов'язані з кожним з компонентів препарату, стосуються

фіксованої комбінації АМ-АЛІТЕР:

- підвищена чутливість до будь-якої допоміжної речовини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Усі застереження, пов'язані з кожним із компонентів препарату, стосуються фіксованої комбінації АМ-АЛІТЕР.

Для периндоприлу

Дані клінічних досліджень свідчать, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з більш високою частотою побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно із застосуванням одного препарату, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

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 та фіксована комбінація з сульфаметоксазолом (Ко-Тримоксазол). Одночасний прийом вказаних лікарських засобів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії.

Одночасне застосування протипоказано (див. розділ «Протипоказання»)

Аліскірен.

У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, або пацієнтів із порушеною функцією нирок ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності і летальності підвищується.

Екстракорпоральні методи лікування.

Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран із високою гідравлічною проникністю (наприклад, поліакрилонітрилових) та аферез ліпопротеїдів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату, через підвищений ризик розвитку анафілактоїдних реакцій тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»). У разі необхідності проведення такого лікування слід розглянути можливість використання діалізної мембрани іншого типу або застосування іншого класу антигіпертензивних засобів.

Сакубітріл/валсартан.

Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрілом/валсартаном протипоказане, оскільки одночасне інгібування неприлізину та АПФ може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку. Розпочинати застосування сакубітрілу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. Терапію периндоприлом слід

розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Не рекомендується одночасне застосування

Аліскірен.

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

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину.

За опублікованими даними відомо, 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 (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією 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 з ретельним контролем функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

Естрамустин.

Існує ризик збільшення частоти виникнення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол).

У пацієнтів, які одночасно застосовують ко-тримоксазол, можливе підвищення ризику розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Калійзберігаючі діуретики (наприклад, триамтерен, амілорид та інші), солі калію.

Виникнення гіперкаліємії (можливо, летальної) особливо у пацієнтів із нирковою недостатністю (адитивний гіперкаліємічний ефект). Зазначені препарати не рекомендовані для одночасного застосування з периндоприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Однак якщо одночасне призначення цих речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий контроль калію плазми крові. Щодо застосування спіронолактону при серцевій недостатності див. розділ «Препарати, одночасне призначення з якими потребує особливої уваги».

Літії.

Одночасний прийом літію та інгібіторів АПФ не рекомендується через можливість оборотного збільшення концентрації літію у сироватці крові та, відповідно, підвищення його токсичності (тяжкої нейротоксичності). Однак якщо необхідність такої комбінації є обґрунтованою, слід ретельно контролювати рівень концентрації літію у сироватці крові.

Препарати, одночасне призначення з якими потребує особливої уваги

Цукрознижувальні 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. Найчастіше цей феномен може виникати у перші тижні комбінованого лікування та у разі ниркової недостатності.

Діуретики.

У пацієнтів, які приймають діуретики, та особливо у тих, у кого порушений водно-електролітний баланс, можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту знижується у разі відміни діуретика, підвищення об'єму циркулюючої крові або споживання солі перед початком терапії периндоприлом, яку слід розпочинати з низьких доз із поступовим збільшенням. При артеріальній гіпертензії, коли попередньо призначений діуретик міг спричинити недостатність води/електролітів, його необхідно відмінити перед початком лікування інгібітором АПФ (у таких випадках прийом діуретика може бути поновлено з часом) або призначити інгібітор АПФ у низькій дозі з поступовим її підвищенням. При застійній серцевій недостатності на тлі прийому діуретика прийом інгібітору АПФ слід розпочинати з мінімальної дози, можливо, після зниження дози діуретика. У будь-якому випадку необхідно контролювати функцію нирок (рівень креатиніну) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон).

Особливої уваги потребує одночасне застосування еплеренону або спіронолактону у дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу з низькими дозами інгібітору АПФ. У разі недотримання рекомендацій щодо призначення такої комбінації існує ризик виникнення гіперкаліємії (можливо, летальної) під час лікування пацієнтів із серцевою недостатністю II – IV класу за NYHA та фракцією викиду < 40 %, які раніше лікувалися інгібітором АПФ та петльовим діуретиком. Перед призначенням такої комбінації слід упевнитися у відсутності гіперкаліємії та порушення функції нирок. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг каліємії та креатинінемії щотижнево під час першого місяця лікування та щомісячно надалі.

Рацекадотрил.

Відомо, що лікування інгібіторами АПФ (наприклад, периндоприлом) може спричинити розвиток ангіоневротичного набряку. Цей ризик може збільшуватися при одночасному застосуванні з рацекадотрилом (лікарським засобом, який використовується для лікування гострої діареї).

Інгібітори mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус).

Пацієнти, які одночасно застосовують інгібітори mTOR, можуть належати до групи підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ), у тому числі аспірин ≥ 3 г на 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 необхідно відновити водний баланс та контролювати функцію нирок на початку лікування такою комбінацією та періодично впродовж лікування.

Препарати, одночасне призначення з якими потребує уваги

Гліптини (лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин, вільдагліптин).

У пацієнтів, яким призначено комбінацію гліптину та інгібітору АПФ, підвищується ризик виникнення ангіоедеми внаслідок того, що гліптин знижує активність дипептидилпептидази-IV (ДПП-IV).

Симпатоміметики.

Можуть послаблювати антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

Золото.

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, включаючи периндоприл та ін'єкційних препаратів золота (натрію ауротіомалат), рідко можуть виникнути реакції, подібні до тих, що виникають при застосуванні нітратів (почервоніння обличчя, припливи, нудота, блювання та гіпотензія).

Для амлодипіну

Не рекомендується одночасне застосування

Дантролен (інфузія).

В експериментальних дослідженнях після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно спостерігалися фібриляція шлуночків серця з летальними наслідками та кардіоваскулярний колапс у поєднанні з гіперкаліємією. З огляду на можливість виникнення гіперкаліємії рекомендовано уникати одночасного призначення антагоністів кальцію, таких як амлодипін, пацієнтам зі злоякісною гіпертермією та у яких існує припущення щодо злоякісної гіпертермії.

Препарати, одночасне застосування з якими потребує особливої обережності

Індуктори CYP3A4.

При одночасному застосуванні відомих індукторів CYP3A4 концентрація амлодипіну в плазмі крові може коливатись. Тому необхідно контролювати артеріальний тиск та коригувати дозу препарату під час та після одночасного застосування, особливо з потужними індукторами CYP3A4 (наприклад, рифампіцин, гіперікум перфоратум).

Інгібітори CYP3A4.

Одночасне застосування амлодипіну з високоактивними або помірними інгібіторами CYP3A4 (інгібіторами протеаз, протигрибковими похідними імідазолу та триазолу, макролідами, такими як еритроміцин або кларитроміцин, верапамілом або дилтіаземом) може спричинити

підвищення концентрації амлодипіну. Клінічний прояв вищезазначених фармакокінетичних змін може бути більш вираженим у пацієнтів літнього віку. У таких випадках необхідно проводити клінічний моніторинг та коригувати дозу. Існує підвищений ризик виникнення гіпотензії у пацієнтів, які приймають кларитроміцин у комбінації з амлодипіном. Таким пацієнтам рекомендований ретельний нагляд.

Препарати, одночасне призначення з якими потребує уваги

При застосуванні амлодипіну з іншими лікарськими засобами з антигіпертензивними властивостями можливе додання антигіпертензивних ефектів.

Такролімус.

Під час одночасного призначення з амлодипіном існує ризик підвищення рівня такролімусу в крові. Для уникнення токсичного впливу такролімусу необхідно контролювати його рівень у крові та у разі необхідності підбирати його дозу пацієнтам, яким додається амлодипін.

Інгібітори механістичної мішені рапаміцину (mTOR).

Такі інгібітори mTOR, як сиролімус, темсиролімус та еверолімус, є субстратами CYP3A. Амлодипін належить до інгібіторів CYP3A слабкої дії. При одночасному застосуванні з інгібіторами mTOR амлодипін може збільшувати концентрацію інгібіторів mTOR.

Циклоспорин.

Дослідження взаємодії циклоспорину та амлодипіну з участю здорових добровольців або інших людей не проводили. Виняток становлять пацієнти після трансплантації нирки, у яких спостерігалися коливання концентрації циклоспорину з підвищенням у середньому від 0 % до 40 %. Пацієнтам після трансплантації нирки, які приймають амлодипін та циклоспорин, слід контролювати рівень циклоспорину у крові та у разі необхідності зменшити дозу циклоспорину.

Симвастатин.

Застосування амлодипіну у дозі, кратній 10 мг, у комбінації з 80 мг симвастатину призвело до 77 %-го збільшення концентрації симвастатину порівняно з його прийомом у монотерапії. Пацієнтам слід обмежити дозу симвастатину до 20 мг на добу.

Інші комбінації.

У клінічних дослідженнях щодо взаємодій доведено, що амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину, варфарину.

При одночасному застосуванні амлодипіну та грейпфрутів або грейпфрутового соку можливе підвищення біодоступності амлодипіну та, відповідно, у деяких пацієнтів можливе посилення гіпотензивного ефекту.

Спільні властивості периндоприлу та амлодипіну

Препарати, одночасне застосування з якими потребує особливої обережності

Баклофен.

Посилює антигіпертензивний ефект. Необхідно контролювати артеріальний тиск та функцію нирок, при необхідності – проводити корекцію дози.

Препарати, одночасне призначення з якими потребує уваги

- *Антигіпертензивні засоби (такі як β -блокатори) та вазодилататори:*

одночасне застосування цих засобів може посилити гіпотензивний ефект периндоприлу та амлодипіну; одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або з іншими вазодилататорами може спричинити подальше зниження артеріального тиску, тому їх слід призначати з обережністю.

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

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

- *Аміфостин:* може посилювати антигіпертензивний ефект амлодипіну.

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

Особливості застосування.

Усі застереження, пов'язані з кожним із компонентів препарату, стосуються фіксованої комбінації АМ-АЛІТЕР.

Для периндоприлу

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.

Під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, повідомляли про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Побічні реакції»). Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках необхідно терміново припинити прийом лікарського засобу АМ-АЛІТЕР і встановити необхідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. У випадках, коли набряк розповсюджується лише у зоні обличчя та губ, стан пацієнта зазвичай 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 з імовірним виникненням обструкції дихальних шляхів, необхідне термінове проведення невідкладної терапії, яка може включати введення адреналіну та/або підтримання прохідності дихальних шляхів. Пацієнт повинен знаходитися під постійним медичним наглядом до повного та стійкого зникнення симптомів.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, що не був пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку при прийомі інгібіторів АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

У пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ повідомляли про рідкісні випадки виникнення інтестинальної ангіоедеми. У таких пацієнтів відзначався абдомінальний біль (з нудотою та блюванням або без них); у деяких випадках попереднього ангіоневротичного набряку обличчя не спостерігалось та рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз інтестинальної ангіоедеми було встановлено під час комп'ютерної томографії або ультразвукового дослідження, або під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітору АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. Під час проведення диференційного діагнозу абдомінального болю, що виникає у пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, необхідно враховувати можливість виникнення інтестинальної ангіоедеми (див. розділ «Побічні реакції»).

Сакубітріл/валсартан.

Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрілом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»). Розпочинати застосування сакубітрілу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. У разі припинення лікування сакубітрілом/валсартаном терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інші інгібітори нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад, рацекадотрил).

Одночасне застосування інших інгібіторів нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад, рацекадотрилу) та інгібіторів АПФ також може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому перед початком лікування інгібіторами НЕП (наприклад, рацекадотрилом) у пацієнтів, які застосовують периндоприл, слід провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик.

Інгібітори mTOR (наприклад сиролімус, еверолімус, темсиролімус).

Пацієнти, які одночасно лікуються інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом), можуть належати до групи підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад набряку дихальних шляхів або язика, з порушенням функції дихання або без) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Повідомляли про рідкісні випадки виникнення небезпечних для життя анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час проведення плазмаферезу ЛНЩ з використанням декстрасульфату. Розвитку анафілактоїдних реакцій можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припиняти лікування інгібіторами АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії.

Повідомляли про можливість виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час десенсибілізуючого лікування препаратами, що містять бджолину отруту. Цих реакцій можна уникнути при тимчасовому припиненні застосування інгібіторів АПФ, але реакції можуть виникнути знову при необережному поновленні лікування.

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 обтяжливих факторів, особливо якщо є порушення функції нирок. Якщо периндоприл призначати таким пацієнтам, рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Також пацієнти мають знати, що необхідно сповіщати про будь-який прояв інфекційного захворювання (біль у горлі, пропасниця).

Реноваскулярна гіпертензія.

У пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки під час лікування інгібіторами АПФ підвищується ризик виникнення артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності (див. розділ «Протипоказання»). Застосування діуретиків може бути сприятливим фактором. Зниження функції нирок може супроводжуватись лише незначними змінами рівня креатиніну у сироватці крові навіть у пацієнтів з одnobічним стенозом ниркової артерії.

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

Існують дані, що одночасний прийом інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому подвійна блокада РААС шляхом одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендована (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо лікування з одночасним застосуванням двох блокаторів РААС вважається абсолютно необхідним, воно може відбуватися тільки під наглядом спеціаліста та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Первинний альдостеронізм.

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не відповідають на лікування антигіпертензивними лікарськими засобами, які діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензинової системи. Тому таким пацієнтам застосовувати даний препарат не рекомендується.

Гіпотензія.

Інгібітори АПФ можуть спричинити різке зниження артеріального тиску. Симптоматична гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою гіпертензією та частіше виникає у пацієнтів з гіповолемією, наприклад, при терапії діуретиками, під час безсольової дієти, при гемодіалізі, діареї або блюванні, або у пацієнтів із тяжкою ренін-залежною гіпертензією (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). У пацієнтів з високим ризиком виникнення симптоматичної гіпотензії, а також пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з цереброваскулярними захворюваннями, в яких надмірне зниження артеріального тиску може спричинити розвиток інфаркту міокарда або інсульту, під час лікування препаратом АМ-АПІТЕР слід ретельно контролювати артеріальний тиск, функцію нирок, а також концентрацію калію у сироватці крові.

При виникненні гіпотензії пацієнта необхідно перевести у горизонтальне положення та, у разі необхідності, ввести внутрішньовенно 0,9 % розчин хлориду натрію. Транзиторна гіпотензія на початку лікування не є протипоказанням для подальшого прийому препарату, який зазвичай можна продовжувати, після відновлення ОЦК та нормалізації артеріального тиску.

Стеноз аортального та мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія.

Інгібітори АПФ слід призначати з обережністю пацієнтам зі стенозом мітрального клапана та обструкцією виходу з лівого шлуночка (аортальний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія).

Порушення функції нирок.

При наявності ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) рекомендується індивідуальний підбір доз кожного з компонентів препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Рутинний моніторинг рівня калію та креатиніну в крові є частиною звичайної медичної практики для пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділ «Побічні реакції»). На тлі прийому інгібіторів АПФ у деяких пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки можливе оборотне підвищення концентрації сечовини у крові та креатиніну у сироватці крові. Це більш характерно для пацієнтів з нирковою недостатністю. Наявність реноваскулярної гіпертензії підвищує ризик виникнення тяжкої гіпотензії та ниркової недостатності. 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 периндоприл призначали одночасно з діуретиком. Це більш характерно для пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок.

Печінкова недостатність.

Рідко прийом інгібіторів АПФ був пов'язаний із синдромом, який розпочинається з холестатичної жовтяниці та розвивається у блискавичний некроз печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм виникнення цього синдрому невідомий. Пацієнти, у яких на тлі прийому інгібітору АПФ розвивається жовтяниця або відбувається значне підвищення рівня печінкових ензимів, повинні припинити прийом інгібітору АПФ та отримати відповідне медичне обстеження і лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Расовий фактор.

Інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у

пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів іншої раси. 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 плазмі крові цих пацієнтів.

Кашель.

Повідомляли про виникнення кашлю під час прийому інгібіторів АПФ. Цей кашель є непродуктивним, тривалим і припиняється після відміни препарату. Кашель, спричинений прийомом інгібіторів АПФ, повинен бути частиною диференційного діагнозу кашлю.

Хірургічне втручання/анестезія.

При хірургічному втручанні або при проведенні анестезії, особливо під час застосування анестетика, який призводить до зниження артеріального тиску, АМ-АПІТЕР може блокувати утворення ангіотензину II після компенсаторного вивільнення реніну. Препарат слід відмінити за 1 день до хірургічного втручання. Якщо розвилася гіпотензія і вважається, що вона спричинена саме цим 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 або зниження функції нирок, вік (понад 70 років), цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування з калійзберігаючими діуретиками (спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амілорид), з харчовими добавками, що містять калій, або замінниками солі з калієм; або прийом інших препаратів, що спричиняють підвищення концентрації калію у сироватці крові (гепарин, ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол). 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 в 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 часто контролювати рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Для амлодипіну

Безпеку та ефективність застосування амлодипіну у стані гіпертонічного кризу доведено не було.

Пацієнти із серцевою недостатністю.

Призначати амлодипін слід з обережністю. У довготривалому плацебо-контрольованому

дослідженні з участю пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня III-IV ФК за NYHA при застосуванні амлодипіну частота випадків розвитку ангіоневротичного набряку легень була вищою порівняно з застосуванням плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»). Антагоністи кальцію, включаючи амлодипін, необхідно призначати з обережністю пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, тому що вони можуть підвищувати ризик розвитку кардіоваскулярних подій та летальності у майбутньому.

Печінкова недостатність.

У пацієнтів із порушенням функції печінки період напіввиведення амлодипіну є подовженим та значення AUC – високе. Тому лікування амлодипіном необхідно розпочинати з найнижчих доз та з обережністю як при ініціації лікування, так і під час підвищення доз. Пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня може бути необхідним поступовий підбір доз та ретельний моніторинг.

Пацієнти літнього віку.

Підвищення доз у пацієнтів літнього віку повинно відбуватися з обережністю (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Амлодипін можна застосовувати у звичайних дозах. Коливання концентрації амлодипіну у плазмі крові не залежать від ступеня ниркової недостатності. Амлодипін не виводиться під час діалізу.

Для препарату АМ-АЛІТЕР

АМ-АЛІТЕР можна призначати пацієнтам з кліренсом креатиніну ≥ 60 мл/хв та не слід призначати пацієнтам із кліренсом креатиніну < 60 мл/хв. Таким пацієнтам рекомендується індивідуальний підбір дози кожного з компонентів препарату окремо.

До складу препарату входить *лактоза*, тому пацієнтам з уродженою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа не рекомендовано його призначати.

Взаємодії.

Одночасне застосування літію, калійзберігаючих препаратів, харчових добавок, що містять калій або дантролену з препаратом АМ-АЛІТЕР не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату АМ-АЛІТЕР протипоказане у період вагітності.

Застосування препарату АМ-АЛІТЕР не рекомендоване у період годування груддю. У разі необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

Вагітність

Застосування *інгібіторів АПФ* протипоказане у період вагітності. Переконливих

епідеміологічних доказів тератогенного ризику при застосуванні інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності немає, однак не можна виключати невелике підвищення цього ризику. У тих випадках, коли продовження лікування інгібіторами АПФ вважається обов'язковим, пацієнтки, які планують вагітність, повинні бути переведені на альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають підтверджені дані про безпеку при застосуванні у період вагітності. Якщо в період лікування підтверджується вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним. Відомо, що прийом інгібіторів АПФ під час II та III триместрів вагітності призводить до фетотоксичності (порушення функції нирок, маловоддя, уповільнення формування кісткової тканини черепа) та до неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо ж прийом інгібіторів АПФ мав місце у II триместрі 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.

Безпеку застосування *амлодипіну* у вагітних жінок встановлено не було.

У дослідженнях на тваринах токсичний вплив на репродуктивність спостерігався під час введення високих доз. Застосування препарату у період вагітності рекомендоване тільки у разі відсутності безпечнішого альтернативного лікування та коли захворювання має більший ризик для матері та плода.

Годування груддю

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

Амлодипін проникає у грудне молоко. Частка від материнської дози, отриманої немовлям, оцінювалася з міжквартальним діапазоном 3–7 %, максимум 15 %. Вплив амлодипіну на немовля невідомий. Рішення щодо продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення лікування амлодипіном слід приймати, беручи до уваги користь від годування груддю для дитини та користь від лікування амлодипіном для матері.

Фертильність

Периндоприл

Вплив на репродуктивну функцію або фертильність відсутній.

Амлодипін

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами.

Дослідження щодо впливу препарату АМ-АЛІТЕР на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводили. Амлодипін може чинити незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Можливе порушення реакції водія у разі виникнення запаморочення, головного болю, слабкості, стомлюваності або нудоти. Рекомендовано бути обережними, особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

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

Дозу слід підбирати індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням показання для застосування, перебігу захворювання та показників артеріального тиску. Максимальна добова доза – 1 таблетка АМ-АЛІТЕРУ 8 мг/10 мг на добу.

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

Пацієнти з порушенням функції нирок та пацієнти літнього віку (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Виведення периндоприлату знижується у пацієнтів із нирковою недостатністю та у пацієнтів літнього віку, тому під час лікування необхідно проводити частий контроль рівня креатиніну і калію.

АМ-АЛІТЕР можна призначати пацієнтам з кліренсом креатиніну ≥ 60 мл/хв та не слід призначати пацієнтам із кліренсом креатиніну < 60 мл/хв. Таким пацієнтам рекомендується індивідуальний підбір дози кожного з компонентів препарату окремо.

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

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

Амлодипін не виводиться під час діалізу.

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Відсутні рекомендації щодо дозування для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки, тому підбір дози повинен бути обережним, розпочинати слід з найнижчих доз (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Для вибору оптимальної початкової та підтримуючої дози лікарського засобу пацієнтам з порушенням функції печінки необхідно окремо підбирати дозу амлодипіну та периндоприлу. Дослідження щодо фармакокінетики амлодипіну у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки не проводили. Пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня прийом амлодипіну слід

розпочинати з найнижчих доз та поступово підвищувати.

Діти.

АМ-АЛІТЕР не рекомендується призначати дітям через відсутність досліджень з участю цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Про випадки передозування препарату АМ-АЛІТЕР не повідомляли. Дані щодо свідомого передозування амлодипіну є обмеженими.

Симптоми: наявні дані припускають, що прийом дуже великих доз може призвести до надмірної периферичної вазодилатації та імовірного виникнення рефлексної тахікардії. Повідомляли про виражену, можливо, тривалу системну гіпотензію та шок із летальним наслідком. Рідко повідомлялося про розвиток некардіогенного набряку легенів як наслідок передозування амлодипіну, з можливим відтермінуванням розвитку (через 24-48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Провокуючими факторами можуть бути ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду.

Лікування: клінічно виражена гіпотензія, спричинена передозуванням амлодипіну, потребує активної кардіоваскулярної допомоги, зокрема частого моніторингу функції серця та респіраторної функції, підняття кінцівок, та потребує уважного стеження за об'ємом циркулюючої крові та сечовиділенням.

Призначення вазоконстриктора може бути корисним у відновленні тону судин та артеріального тиску, якщо відсутні протипоказання. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може допомогти усуненню наслідків блокади кальцієвих каналів.

У деяких випадках є доречним промивання шлунка. Дослідження з участю добровольців продемонструвало, що прийом активованого вугілля через 2 години після прийому 10 мг амлодипіну знижує швидкість абсорбції амлодипіну в організмі. У системному кровообігу амлодипін має високий рівень зв'язування з білками крові, тому призначення гемодіалізу не ефективне.

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

При передозуванні рекомендується внутрішньовенне введення розчину хлориду натрію 0,9 %. При виникненні гіпотензії пацієнту необхідно надати горизонтальне положення. Слід розглянути можливість проведення інфузії з ангіотензином II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів. Периндоприл може бути виведений з системного кровообігу за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). При виникненні стійкої до лікування брадикардії може бути рекомендоване застосування штучного водія ритму.

Необхідно встановити постійний моніторинг за основними показниками життєдіяльності, рівнем концентрації електролітів та креатиніну у сироватці крові.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями при окремому застосуванні периндоприлу та амлодипіну є: набряки, сонливість, запаморочення, головний біль (особливо на початку лікування), спотворення смаку (дисгевзія), парестезія, порушення зору (включаючи двоїння), дзвін у вухах, вертиго, пальпітація, приливи, гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми), задишка, кашель, біль у животі, нудота, блювання, диспепсія, зміна ритму дефекації, діарея, запор, свербіж, висип, екзантема, набряк суглобів (набряк щиколоток), спазми м'язів, підвищена втомлюваність, астенія.

Побічні реакції класифіковані згідно зі словником стандартизованої медичної термінології MedDRA за системами організму з наступною частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна визначити за наявною інформацією).

MedDRA Системи органів за класифікацією	Побічні реакції	Частота	
		Амлодипін	Периндоприл
Інфекції та інвазії	Риніт	Нечасто	Дуже рідко
З боку системи крові та лімфатичної системи	Еозинофілія	–	Нечасто
	Лейкопенія/нейтропенія (див. розділ «Особливості застосування»)	Дуже рідко	Дуже рідко
	Агранулоцитоз або панцитопенія (див. розділ «Особливості застосування»)	–	Дуже рідко
	Тромбоцитопенія (див. розділ «Особливості застосування»)	Дуже рідко	Дуже рідко
	Ензимоспецифічна гемолітична анемія у пацієнтів з уродженою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (див. розділ «Особливості застосування»)	–	Дуже рідко
З боку імунної системи	Гіперчутливість	Дуже рідко	Нечасто
Порушення метаболізму та обміну речовин	Гіперкаліємія, що зникає після відміни препарату (див. розділ «Особливості застосування»)	–	Нечасто
	Гіпоглікемія (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)	–	Нечасто
	Гіпонатріємія	–	Нечасто
	Гіперглікемія	Дуже рідко	–

З боку психіки	Безсоння	Нечасто	–
	Порушення настрою (включаючи тривогу)	Нечасто	Нечасто
	Депресія	Нечасто	Нечасто
	Порушення сну	–	Нечасто
З боку нервової системи	Сонливість (особливо на початку лікування)	Часто	Нечасто
	Запаморочення (особливо на початку лікування)	Часто	Часто
	Головний біль (особливо на початку лікування)	Часто	Часто
	Тремор	Нечасто	–
	Спотворення смаку (дисгевзія)	Нечасто	Часто
	Гіпоестезія	Нечасто	–
	Парестезія	Нечасто	Часто
	Непритомність	Нечасто	Нечасто
	Сплутаність свідомості	Рідко	Дуже рідко
	Гіпертонус	Дуже рідко	–
	Периферична нейропатія	Дуже рідко	–
	Цереброваскулярні події можуть виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»)	–	Дуже рідко
З боку органів зору	Екстрапірамідні розлади (екстрапірамідний синдром)	Частота невідома	–
	Порушення зору	Часто	Часто
З боку органів слуху та лабіринту	Двоїння	Часто	–
	Дзвін у вухах	Нечасто	Часто
З боку серця	Вертиго	–	Часто
	Пальпітація	Часто	Нечасто
	Тахікардія	–	Нечасто
	Стенокардія (див. розділ «Особливості застосування»)	–	Дуже рідко
	Інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»)	Дуже рідко	Дуже рідко
	Аритмія (у тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь)	Нечасто	Дуже рідко
З боку судин	Припливи жару	Часто	Рідко
	Гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми)	Нечасто	Часто
	Васкуліт	Дуже рідко	Нечасто
	Синдром Рейно	–	Частота невідома

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Задишка	Часто	Часто
	Кашель	Нечасто	Часто
	Бронхоспазм	–	Нечасто
	Еозинофільна пневмонія	–	Дуже рідко
З боку гепатобіліарної системи	Гепатит, жовтяниця	Дуже рідко	–
	Цитолітичний або холестатичний гепатит (див. розділ «Особливості застосування»)	–	Дуже рідко
	Підвищення рівня печінкових ферментів (переважно спричинені холестаазом)	Дуже рідко	–
З боку шлунково- кишкового тракту	Гіперплазія ясен	Дуже рідко	–
	Біль у животі	Часто	Часто
	Нудота	Часто	Часто
	Блювання	Нечасто	Часто
	Диспепсія	Часто	Часто
	Зміна ритму дефекації	Часто	–
	Сухість у роті	Нечасто	Нечасто
	Діарея	Часто	Часто
	Запор	Часто	Часто
	Панкреатит	Дуже рідко	Дуже рідко
	Гастрит	Дуже рідко	–
З боку шкіри та підшкірної тканини	Ангіоневротичний набряк Квінке	Дуже рідко	–
	Ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»)	Дуже рідко	Нечасто
	Мультиформна еритема	Дуже рідко	Дуже рідко
	Алопеція	Нечасто	–
	Пурпура	Нечасто	–
	Знебарвлення шкіри	Нечасто	–
	Гіпергідроз	Нечасто	Нечасто
	Свербіж	Нечасто	Часто
	Висип, екзантема	Нечасто	Часто
	Кропив'янка (див. розділ «Особливості застосування»)	Нечасто	Нечасто
	Реакції фоточутливості	Дуже рідко	Нечасто
	Пемфігоїд	–	Нечасто
	Посилення симптомів псоріазу	–	Рідко
З боку скелетно- м'язової системи та сполучної тканини	Синдром Стівенса — Джонсона	Дуже рідко	–
	Ексфоліативний дерматит	Дуже рідко	–
	Токсичний епідермальний некроліз	Частота невідома	–
	Набряк суглобів (набряк щиколоток)	Часто	–
	Артралгія	Нечасто	Нечасто
	Міалгія	Нечасто	Нечасто
	Спазми м'язів	Часто	Часто
	Біль у спині	Нечасто	–

З боку нирок та системи сечовиділення	Порушення сечовипускання, ніктурія, полакіурія (часте сечовипускання)	Нечасто	-
	Ниркова недостатність	-	Нечасто
	Гостра ниркова недостатність	-	Рідко
	Анурія та олігурія	-	Рідко
З боку ендокринної системи	Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ)		Рідко
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Еректильна дисфункція	Нечасто	Нечасто
	Гінекомастія	Нечасто	-
Загальні розлади	Набряки	Дуже часто	-
	Периферичні набряки	-	Нечасто
	Підвищена втомлюваність	Часто	-
	Біль у грудній клітці	Нечасто	Нечасто
	Астенія	Часто	Часто
	Біль	Нечасто	-
	Нездужання	Нечасто	Нечасто
Дослідження	Гіпертермія	-	Нечасто
	Збільшення маси тіла, зменшення маси тіла	Нечасто	-
	Підвищення рівня сечовини у крові	-	Нечасто
	Підвищення рівня креатиніну у крові	-	Нечасто
	Підвищення рівня білірубіну у крові	-	Рідко
	Підвищення рівня печінкових ферментів	-	Рідко
Ушкодження, отруєння та ускладнення прийому	Зниження рівня гемоглобіну та гематокриту	-	Дуже рідко
	Падіння	-	Нечасто

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 30 таблеток (10×3) у блістері у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» (відповідальний за випуск серії, не включаючи контроль/випробування серії).

АТ «Фармак» (виробництво за повним циклом).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 01013, м. Київ, вул. Будіндустрії, буд. 5.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

Заявник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 01013, м. Київ, вул. Будіндустрії, буд. 5.

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу Ви можете за телефоном: 38 (050) 309-83-54 (цілодобово).