

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТРИ-АЛІТЕР®

(TRI-ALITER)

Склад:

діючі речовини: периндоприл, індапамід, амлодипін;

1 таблетка містить:

периндоприлу терт-бутиламіну 4 мг (що еквівалентно 3,338 мг периндоприлу), індапаміду 1,25 мг та амлодипіну бесилату 6,935 мг (що еквівалентно 5 мг амлодипіну),

або периндоприлу терт-бутиламіну 4 мг (що еквівалентно 3,338 мг периндоприлу), індапаміду 1,25 мг та амлодипіну бесилату 13,870 мг (що еквівалентно 10 мг амлодипіну),

або периндоприлу терт-бутиламіну 8 мг (що еквівалентно 6,676 мг периндоприлу), індапаміду 2,5 мг та амлодипіну бесилату 6,935 мг (що еквівалентно 5 мг амлодипіну),

або периндоприлу терт-бутиламіну 8 мг (що еквівалентно 6,676 мг периндоприлу), індапаміду 2,5 мг 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 інші комбінації. Периндоприл, амлодипін та індапамід.

Код АТХ C09B X01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

ТРИ-АЛІТЕР® – це комбінація трьох антигіпертензивних компонентів, механізми дії яких доповнюють один одного при контролюванні артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Периндоприл – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, індапамід – сульфонамідний діуретик, амлодипін – інгібітор потоку іонів кальцію, що належить до групи дигідропіридинів.

Фармакологічна дія препарату ТРИ-АЛІТЕР® зумовлена властивостями кожного з компонентів окремо. Крім того, комбінація периндоприлу/індапаміду спричиняє

адитивний синергізм антигіпертензивного ефекту двох компонентів.

Механізм дії. Периндоприл. Периндоприл – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (інгібітор АПФ), АПФ перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (судинозвужувальну субстанцію), додатково стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз та розпад брадикініну (вазодилаторної субстанції) до неактивних гептапептидів. Внаслідок інгібування АПФ відбувається зниження секреції альдостерону; підвищення активності реніну у плазмі крові без негативного впливу альдостерону; зменшення загального периферичного опору судин завдяки переважному впливу на судини м'язів та нирок, при цьому не спостерігається затримки води та солей або рефлекторної тахікардії, навіть у разі тривалого лікування.

Периндоприл знижує артеріальний тиск також у пацієнтів з нормальним та низьким рівнем реніну у плазмі крові.

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

Периндоприл полегшує роботу серця внаслідок вазодилаторної дії на вени (можливо, через зміни у метаболізмі простагландинів), що зменшує переднавантаження на серце та через зниження загального опору периферичних судин зменшує постнавантаження на серце.

Дослідження, проведені за участю пацієнтів із серцевою недостатністю, довели, що застосування периндоприлу призводить до зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків; зниження загального опору периферичних судин; збільшення серцевого викиду та покращення серцевого індексу; збільшення регіонального кровообігу у м'язах.

Окрім того, значно покращуються показники результатів тестів із фізичним навантаженням.

Індапамід. Індапамід є сульфонамідним похідним з індовим кільцем, фармакологічно спорідненим з групою тіазидних діуретиків. Індапамід інгібує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів у сечу та меншою мірою – екскрецію калію та магнію, збільшуючи таким чином діурез. Цей механізм забезпечує антигіпертензивну дію.

Амлодипін. 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 м'язів міокарда та гладких м'язів судин.

Фармакодинамічні ефекти. Периндоприл/індапамід. Комбінація периндоприлу/індапаміду знижує систолічний та діастолічний тиск у пацієнтів будь-якого віку з артеріальною гіпертензією, що знаходяться як у положенні лежачи, так і стоячи. Антигіпертензивна дія препарату є дозозалежною. У ході клінічних досліджень доведено, що одночасне призначення периндоприлу та індапаміду спричиняє синергічну антигіпертензивну дію у порівнянні з ефектом кожної складової препарату, які призначалися як окремі препарати.

Периндоприл. Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при артеріальній гіпертензії будь-якого ступеня: легкій, помірній та тяжкій. Зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається як у положенні лежачи, так і стоячи. Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4–6 годин після прийому одноразової дози та зберігається більше 24 годин. Периндоприл має високий рівень остаточного блокування АПФ (приблизно 80 %) через 24 години після застосування.

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

Припинення терапії не супроводжується ефектом відміни.

Периндоприл має судинорозширювальні властивості, відновлює еластичність великих артерій, коригує гістоморфометричні зміни у резистентності артерій та зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Внаслідок додавання у разі необхідності тіазидного діуретика розвивається додатковий синергізм.

Комбінація інгібітору АПФ та тіазидного діуретика знижує ризик виникнення гіпокаліємії, що може виникнути при призначенні діуретика як монотерапії.

Індапамід. Антигіпертензивна дія індапаміду, що застосовується як монотерапія, триває 24 години. Цей ефект проявляється у дозах, в яких діуретичні властивості є мінімальними.

Антигіпертензивна дія індапаміду пов'язана з покращенням еластичності артерій та зменшенням резистентності артеріол і загального периферичного опору судин.

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

При перевищенні рекомендованої дози антигіпертензивний ефект тіазидних та тіазидоподібних діуретиків досягає рівня плато, тоді як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування неефективне, не слід збільшувати дозу препарату.

Більше того, як показано у ході досліджень різної тривалості (короткої, середньої та довгої) за участю пацієнтів із артеріальною гіпертензією, індапамід не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності) і не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

Амлодипін. Механізм антигіпертензивного ефекту амлодипіну зумовлений прямою релаксуючою дією на гладку мускулатуру судин. Точний механізм, за допомогою якого амлодипін зменшує прояви стенокардії, повністю не визначений, але відомо, що препарат сприяє зниженню загальної ішемії навантаження завдяки таким двом діям:

- амлодипін розширює периферичні артеріоли і таким чином знижує загальний периферичний опір (постнавантаження); оскільки частота серцевих скорочень не змінюється, зменшення навантаження на серце зменшує споживання енергії міокардом та його потребу у кисні;
- амлодипін частково сприяє розширенню головних коронарних артерій та 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 один раз на добу забезпечує клінічно виражене зниження артеріального тиску протягом 24 годин як у положенні лежачи, так і стоячи. Завдяки повільному початку дії амлодипін не спричиняє гострої гіпотензії.

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

Фармакокінетика. Призначення периндоприлу/індапаміду та амлодипіну у фіксованій комбінації не змінює їхніх фармакокінетичних властивостей порівняно із їх застосуванням як монопрепаратів.

Периндоприл. Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується, максимальна концентрація досягається через 1 годину (периндоприл є пролікарським засобом, а периндоприлат – активним метаболітом). Період напіввиведення периндоприлу з плазми крові становить 1 годину. До кровообігу потрапляє 27 % прийнятої дози периндоприлу у вигляді активного метаболіту периндоприлату. Крім активного периндоприлату, периндоприл утворює ще 5 неактивних метаболітів. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3–4 години.

Оскільки прийом їжі зменшує перетворення периндоприлу у периндоприлат, а отже, зменшується і його біодоступність, периндоприл рекомендується приймати перорально у одноразовій добовій дозі вранці перед їдою. Існує лінійний взаємозв'язок 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 %, в основному з ангіотензинперетворювальним ферментом, і є дозозалежним. Периндоприлат виводиться із сечею, період остаточного напіввиведення незв'язаної фракції становить приблизно 17 годин. Стан рівноваги досягається через 4 доби.

Виведення периндоприлату зменшується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю. Пацієнтам з нирковою недостатністю слід адаптувати дозу залежно від ступеня порушення функції нирок (кліренсу креатиніну).

Діалізний кліренс периндоприлату становить 70 мл/хв.

Фармакокінетика периндоприлу змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс основної молекули знижується вдвічі. Однак кількість периндоприлату, що утворюється, не зменшується. Отже, таким хворим не потрібно коригувати дозу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Індапамід. Індапамід швидко та повністю всмоктується у травному тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину після перорального прийому. Зв'язування з протеїнами плазми крові – 79 %. Період напіввиведення становить від 14 до 24 годин (у середньому 18 годин). Повторний прийом не спричиняє кумуляції.

Індапамід виводиться головним чином із сечею (70 % дози) та фекаліями (22 %) у вигляді неактивних метаболітів. У пацієнтів з нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

Амлодипін. При застосуванні у терапевтичних дозах перорально амлодипін 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 близько 97,5 % циркулюючого в крові амлодипіну зв'язується з білками плазми. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну. Період напіввиведення амлодипіну із плазми крові становить приблизно 35–50 годин, що дає змогу призначати препарат один раз на добу. Амлодипін головним чином метаболізується у печінці з утворенням неактивних метаболітів, 60 % метаболітів виводиться із сечею, а 10 % – у незміненому вигляді.

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

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.

ТРИ-АЛІТЕР® показаний для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, яким необхідно лікування периндоприлом, індапамідом та амлодипіном у дозах, наявних у фіксованій комбінації.

Протипоказання.

- Перебування на гемодіалізі;
- нелікована декомпенсована серцева недостатність;
- порушення функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв);
- порушення функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну нижче 60 мл/хв) (стосовно препарату ТРИ-АЛІТЕР®, що містить комбінацію діючих речовин у дозах 8 мг/2,5 мг/5 мг або 8 мг/2,5 мг/10 мг);
- підвищена чутливість до діючих речовин, інших сульфонамідних препаратів, похідних дигідропіридину, будь-якого іншого інгібітору АПФ або до будь-яких допоміжних речовин;
- вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ (див. розділ «Особливості застосування»);
- уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- печінкова енцефалопатія;
- тяжке порушення функції печінки;
- гіпокаліємія;
- тяжка артеріальна гіпотензія;
- шок, включаючи кардіогенний шок;
- обструкція виходу з лівого шлуночка (наприклад стеноз аорти тяжкого ступеня);

- серцева недостатність з нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда;
- одночасне застосування з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, у разі наявності у пацієнта цукрового діабету або ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном. Застосування препарату ТРИ-АЛІТЕР® не можна розпочинати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Особливості застосування» і «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»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Лікарські засоби, що підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Одночасне застосування інгібіторів АПФ з сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки це підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Розпочинати застосування сакубітрилу/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 сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, віддагліптином) може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що викликають гіперкаліємію. Рівень калію в сироватці крові зазвичай залишається в межах норми, але у деяких пацієнтів, які застосовують лікарський засіб ТРИ-АЛІТЕР®, може виникнути гіперкаліємія. Деякі лікарські засоби або терапевтичні класи лікарських засобів можуть спричинити гіперкаліємію, а саме: аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, триамтерен або амілорид), інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гепарини, імуносупресори, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм та ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик, подібно до амілориду. Одночасний прийом вказаних лікарських засобів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії. Тому одночасне застосування лікарського засобу ТРИ-АЛІТЕР® з вищезазначеними препаратами не рекомендовано. Якщо призначено

таке одночасне застосування, то їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий моніторинг рівня калію у сироватці крові.

Одночасне застосування протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Аліскірен: у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, або пацієнтів з порушеною функцією нирок ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності і смертності 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.

Одночасне застосування не рекомендоване.

Периндоприл/індапамід. Повідомлялося про оборотне збільшення концентрації літію у сироватці крові та зростання його токсичності при одночасному прийомі літію та інгібіторів АПФ. Одночасний прийом периндоприлу разом із індапамідом та препаратами літію не рекомендується. Однак якщо доведено необхідність такої комбінації, слід ретельно контролювати концентрацію літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Периндоприл. 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 смертності підвищується (див. розділ «Особливості застосування»).

З опублікованих даних 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 (в тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Застосування подвійної блокади (тобто комбінація інгібітору АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) можливе тільки в окремих випадках за умови ретельного контролю функції нирок, рівня калію та артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Естрамустин: підвищення ризику виникнення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Калійзберігаючі препарати (наприклад триамтерен, амilorид тощо), солі калію: виникнення гіперкаліємії (потенційно летальної), особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок (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 у сироватці крові. Щодо застосування спіронолактону при

серцевій недостатності див. нижче «*Одночасне застосування, яке потребує особливої уваги*».

Амлодипін. Дантролен (інфузія): у дослідженнях на тваринах спостерігалися фібриляція шлуночків серця з летальним наслідком та кардіоваскулярний колапс у поєднанні з гіперкаліємією після внутрішньовенного застосування верапамілу та дантролену. З огляду на можливість виникнення гіперкаліємії, рекомендовано уникати одночасного призначення блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам із встановленою або підозрюваною злоякісною гіпертермією.

Грейпфрути або грейпфрутовий сік: у деяких пацієнтів можливе підвищення біодоступності амлодипіну, внаслідок чого відбувається посилення гіпотензивного ефекту.

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги.

Периндоприл/індапамід. Баклофен посилює антигіпертензивний ефект. Необхідно контролювати артеріальний тиск і в разі необхідності коригувати дозу антигіпертензивного засобу.

Периндоприл/індапамід. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), у тому числі великі дози ацетилсаліцилової кислоти. Коли інгібітори АПФ призначають одночасно з НПЗЗ, такими як ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори циклооксигенази ЦОГ-2 та неселективні НПЗЗ, можливе послаблення антигіпертензивного ефекту. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗЗ може призвести до підвищення ризику погіршення функції нирок, у тому числі до можливого розвитку гострої ниркової недостатності, та підвищення рівня калію у сироватці, особливо у пацієнтів з існуючою ослабленою функцією нирок. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам необхідно відновити водний баланс та розглянути доцільність контролю функції нирок після початку супутньої терапії та при подальшому лікуванні.

Периндоприл. Епідеміологічні дослідження припускають, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних засобів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби) може призвести до посилення цукрознижувального ефекту з ризиком розвитку гіпоглікемії. Вірогідніше цей феномен може виникати протягом перших тижнів комбінованого лікування та у разі порушення функції нирок.

У пацієнтів, які приймають діуретики, особливо у пацієнтів з порушенням водно-електролітного обміну, можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту знижується завдяки відміні діуретика, підвищенню об'єму циркулюючої крові, споживанню солі перед початком терапії периндоприлом, яке слід розпочинати з низьких доз з поступовим підвищенням. 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 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) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон). При одночасному застосуванні

еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу з низькими дозами інгібіторів АПФ у пацієнтів із серцевою недостатністю II-IV функціональних класів за шкалою Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) і фракцією викиду < 40 %, які раніше приймали інгібітори АПФ та петльові діуретики, існує ризик виникнення гіперкаліємії, потенційно летальної, особливо у разі недотримання рекомендацій щодо призначення такої комбінації. Перед початком застосування такої комбінації слід впевнитися у відсутності гіперкаліємії та порушення функції нирок. Рекомендується проводити ретельний моніторинг каліємії та креатиніємії щотижнево протягом першого місяця лікування та щомісячно надалі.

Індапамід. Через ризик виникнення гіпокаліємії індапамід слід призначати з обережністю у комбінації з препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (torsades de pointes), такими як, але не обмежуючись ними:

- антиаритмічні препарати класу Ia (наприклад квінідин, гідроквінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад аміодарон, дофетилід, ібутилід, бретиліум, соталол);
- деякі антипсихотичні засоби: фенотіазини (наприклад хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифлуоперазин), бензаміди (наприклад амісульпірид, сульпірид, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (наприклад дроперидол, галоперидол), інші антипсихотичні засоби (наприклад пімозид);
- інші препарати (наприклад бепридил, сизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин, моксифлоксацин, пентамідин, спарфлоксацин, вінкамін внутрішньовенно, метадон, астемізол, терфенадин).

Слід запобігати зниженню калію у сироватці крові, у разі необхідності коригувати його та контролювати QT-інтервал.

Амфотерицин В внутрішньовенно, глюко- та мінералокортикоїди (системної дії), тетракозактид, проносні препарати (що стимулюють перистальтику) підвищують ризик зниження калію у сироватці (адитивний ефект). Необхідно контролювати вміст калію у сироватці крові та коригувати його за потреби, зокрема при одночасному прийомі з серцевими глікозидами. Рекомендується застосовувати проносні препарати, які не стимулюють перистальтику.

Серцеві глікозиди

Гіпокаліємія та/або гіпомагніємія сприяє токсичній дії наперстянки. Рекомендується проводити моніторинг рівня калію, магнію у плазмі крові та ЕКГ-контроль та у разі необхідності коригувати лікування.

Алопуринол. Одночасне застосування з індапамідом може підвищити ризик виникнення реакцій гіперчутливості на алопуринол.

Амлодипін. При одночасному застосуванні з відомими індукторами CYP3A4 концентрація амлодипіну у плазмі крові може змінюватися. Тому слід контролювати артеріальний тиск та проводити корекцію дози під час та після одночасного застосування з індукторами CYP3A4, зокрема з індукторами сильної дії CYP3A4 (наприклад рифампіцин, звіробій (*Hypericum perforatum*)).

Одночасне застосування амлодипіну з інгібіторами CYP3A4 сильної або помірної дії (інгібіторами протеаз, азольними протигрибковими засобами, макролідами, такими як

еритроміцин або кларитроміцин, верапамілом або дилтіаземом) може викликати значне підвищення концентрації амлодипіну. Клінічний прояв вищезазначених фармакокінетичних змін може бути більш вираженим у пацієнтів літнього віку. У таких випадках може бути необхідним клінічне спостереження за станом пацієнта та підбір дози.

Існує підвищений ризик виникнення гіпотензії у пацієнтів, які приймають кларитроміцин у комбінації з амлодипіном. Таким пацієнтам рекомендовано ретельне спостереження.

Одночасне застосування, яке потребує уваги.

Периндоприл/індапамід/амлодипін. Іміпраміноподібні (трициклічні) антидепресанти, нейрорептици підвищують антигіпертензивну дію та ризик розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).

Застосування інших антигіпертензивних препаратів може спричинити додаткове зниження артеріального тиску.

Кортикостероїди, тетракозактид. Послаблення антигіпертензивного ефекту (через затримку води та солей кортикостероїдами).

Периндоприл. Антигіпертензивні засоби та вазодилататори: одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.

Алопуринол, цитостатики, імуносупресивні засоби, системні кортикостероїди або прокаїнамід: одночасне застосування з інгібіторами АПФ збільшує ризик виникнення лейкопенії.

Інгібітори АПФ можуть посилювати гіпотензивну дію деяких препаратів для анестезії.

Діуретики (тіазидні та петльові): попереднє лікування високими дозами діуретиків може спричинити зневоднення, що збільшує ризик гіпотензії на початку терапії периндоприлом.

Симпатоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

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

Індапамід. Метформін може спричинити молочнокислий ацидоз внаслідок можливого розвитку функціональної ниркової недостатності, пов'язаної з прийомом діуретиків, особливо петльових. Не слід призначати метформін, якщо рівень креатиніну у плазмі крові перевищує 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

У разі дегідратації, пов'язаної із застосуванням діуретиків, зростає ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при застосуванні великих доз йодоконтрастних засобів. До прийому останніх необхідно відновити водний баланс.

Солі кальцію: існує ризик виникнення гіперкальціємії у зв'язку зі зниженням елімінації кальцію в сечу.

Циклоспорин: існує ризик підвищення рівня креатиніну без впливу на рівень циркулюючого циклоспорину, навіть якщо немає дефіциту води та натрію.

Амлодипін: у клінічних дослідженнях щодо взаємодій доведено, що амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину або варфарину.

Такролімус: існує ризик підвищення концентрації такролімусу в плазмі крові при одночасному застосуванні з амлодипіном. Для уникнення токсичності такролімусу при супутньому застосуванні з амлодипіном необхідно контролювати його рівень у плазмі крові та у разі необхідності коригувати його дозу.

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 посилювати вплив останніх.

Циклоспорин: дослідження взаємодії циклоспорину та амлодипіну за участю здорових добровольців або інших популяцій, за винятком пацієнтів після трансплантації нирки, у яких відмічалось збільшення коливання мінімальної концентрації циклоспорину (в середньому від 0 до 40 %), не проводилися. У пацієнтів після трансплантації нирки, які застосовують амлодипін, слід контролювати рівень циклоспорину в крові та у разі необхідності знизити його дозу.

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

Особливості застосування.

Усі вказані нижче застереження для кожного компонента препарату стосуються також фіксованої комбінації ТРИ-АЛІТЕР®.

Літій. Одночасне застосування літію та комбінації периндоприлу/індапаміду зазвичай не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 застосування подвійної блокади РААС внаслідок прийому комбінації інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендоване (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.

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

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

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія. У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії, агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У

пацієнтів з нормальною функцією нирок за відсутності факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозами, під час терапії імуносупресорами, алопуринолом, прокаїнамідом або при поєднанні цих факторів, особливо якщо є порушення функції нирок. У деякого з таких пацієнтів відмічався розвиток серйозних інфекційних захворювань, в декількох випадках – резистентних до інтенсивної антибіотикотерапії. У разі призначення периндоприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Окрім того, пацієнтів слід проінформувати про необхідність повідомляти свого лікаря про будь-який прояв інфекційного захворювання (наприклад біль у горлі, підвищення температури тіла) (див. розділ «Побічні реакції»).

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 проявлятися лише незначними змінами рівня креатиніну у сироватці крові навіть у пацієнтів з однією стенозом ниркової артерії.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк. Під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, повідомлялося про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. Це може статися будь-коли під час лікування.

У таких випадках необхідно терміново припинити прийом периндоприлу та встановити необхідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. У разі розповсюдження набряку лише у зоні обличчя та губ стан пацієнта зазвичай покращується без терапії, а для послаблення симптомів може бути корисним призначення антигістамінних препаратів.

Ангіоневротичний набряк, що супроводжується набряком гортані, може призвести до летального наслідку. Якщо набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань з імовірністю виникнення обструкції дихальних шляхів, терміново необхідна невідкладна терапія, яка може включати підшкірне введення розчину епінефрину 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів.

Повідомлялося, що в осіб негроїдної раси інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку порівняно з пацієнтами інших рас.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не був пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ, мають підвищений ризик його виникнення під час прийому інгібіторів АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

У пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ траплялися рідкісні випадки виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку. У таких пацієнтів з'являвся абдомінальний біль (з нудотою та блюванням або без них); у деяких випадках попереднього ангіоневротичного набряку обличчя не спостерігалось, а рівень С-1 естерази був у межах норми. Діагноз інтестинального ангіоневротичного набряку було встановлено під час комп'ютерної томографії, ультразвукового дослідження або хірургічного втручання. Після відміни інгібітору АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. При проведенні диференційної діагностики абдомінального болю, що виникає у пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, необхідно враховувати ймовірність виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку.

Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»).

Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. У разі припинення лікування сакубітрилом/валсартаном терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад рацекадотрилом), інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вілдагліптином) може призвести до підвищення 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»). Слід з обережністю розпочинати лікування рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вілдагліптином) пацієнтам, які вже застосовують інгібітори АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізувальної терапії. Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення тривалих анафілактоїдних реакцій, що загрожували життю, у пацієнтів під час прийому інгібіторів АПФ у ході десенсибілізувального лікування препаратами, які містять отруту комах (бджіл, ос). Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з алергією після проведення десенсибілізації та уникати їх призначення в ході імунотерапії засобами, що містять отруйні речовини тваринного походження.

Проте у пацієнтів, що потребують призначення як інгібіторів АПФ, так і десенсибілізувальної терапії, таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення застосування інгібітору АПФ щонайменше за 24 години до проведення десенсибілізації.

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ). Зрідка у пацієнтів, що приймали інгібітори АПФ під час проведення плазмаферезу ЛНЩ з використанням декстрансульфату, виникали небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Розвитку останніх можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припиняти лікування інгібітором АПФ.

Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі. Повідомлялося про випадки виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, що приймали інгібітори АПФ під час перебування на гемодіалізі з використанням високопроточних поліакрилових мембран (наприклад AN 69®). Таким пацієнтам слід застосовувати інший тип діалізних мембран або призначати інший клас антигіпертензивних препаратів.

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.

Вагітність. Інгібітори АПФ не слід призначати під час вагітності. Якщо продовження лікування інгібіторами АПФ вважається обов'язковим, пацієнок, які планують вагітність, необхідно перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, що мають підтверджені дані щодо

безпеки при застосуванні у період вагітності. Якщо було діагностовано вагітність, лікування інгібітором АПФ слід негайно припинити та у разі необхідності замінити іншим альтернативним лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Печінкова енцефалопатія. У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидних та тіазидоподібних діуретиків, особливо у разі дисбалансу електролітів, може спричинити виникнення печінкової енцефалопатії, яка може прогресувати до коми. У такому випадку застосування діуретиків слід негайно припинити.

Фотосенсибілізація. Повідомлялося про випадки реакцій фотосенсибілізації у пацієнтів, що приймали тіазидні та тіазидоподібні діуретики (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення таких реакцій лікування діуретиками рекомендовано припинити. За необхідності відновлення прийому діуретиків слід захистити вразливі ділянки від сонця або джерел штучного ультрафіолету.

Функція нирок. Пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Пацієнтам з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) протипоказана терапія препаратом ТРИ-АЛІТЕР®, що містить комбінацію периндоприлу/індапаміду в дозах 8 мг/2,5 мг (тобто ТРИ-АЛІТЕР® 8 мг/2,5 мг/5 мг та 8 мг/2,5 мг/10 мг). Якщо у деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без наявних ознак ураження нирок результати лабораторних досліджень крові демонструють ознаки функціональної ниркової недостатності, лікування препаратом необхідно припинити; можливе відновлення лікування у меншій дозі або лише однією з його складових. Таким пацієнтам необхідно проводити частий контроль калію та креатиніну: через 2 тижні від початку лікування та згодом кожні два місяці у період терапевтичної стабілізації. Випадки виникнення ниркової недостатності спостерігалися переважно у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або порушенням функції нирок, включаючи стеноз ниркової артерії.

Цю комбінацію не рекомендується застосовувати пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки.

Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (у разі серцевої недостатності, дефіциту води та електролітів тощо): значна стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи спостерігалася переважно у зв'язку з периндоприлом під час чітко вираженого дефіциту води та електролітів (сувора безсольова дієта або тривале лікування діуретиками), у пацієнтів з початково низьким артеріальним тиском, у разі стенозу ниркових артерій, застійної серцевої недостатності або у пацієнтів з цирозом печінки з набряками та асцитом.

Блокування цієї системи інгібітором АПФ, особливо під час першого прийому та протягом перших двох тижнів лікування, може спричинити різке зниження артеріального тиску та/або підвищення рівня креатиніну у плазмі крові, що демонструє наявність функціональної ниркової недостатності. Іноді це може мати гострий початок та дуже рідко з'являтися будь-коли. У таких випадках лікування слід розпочинати з більш низької дози з поступовим її підвищенням. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями значне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики демонструють найбільшу ефективність, якщо немає порушень функції нирок або порушення є незначними (рівень креатиніну приблизно нижче 25 мг/л, тобто 220 μмоль/л, у дорослих).

У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну плазми крові має відповідати віку, масі тіла та статі.

Гіповолемія, спричинена втратою води та натрію внаслідок прийому діуретиків на початку лікування, призводить до зниження гломерулярної фільтрації. Внаслідок цього можливе підвищення рівня сечовини та креатиніну у крові. Така транзиторна функціональна ниркова недостатність не має негативних наслідків у пацієнтів з нормальною функцією нирок, але може посилити раніше існуюче порушення функції нирок.

Пацієнтам із нирковою недостатністю можна застосовувати амлодипін у звичайних дозах. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушень функцій нирок.

Дослідження застосування фіксованої комбінації ТРИ-АЛІТЕР® пацієнтам з нирковою дисфункцією не проводилися. Для пацієнтів з порушенням функції нирок дозування фіксованої комбінації ТРИ-АЛІТЕР® має відповідати окремо підібраним дозам монокомпонентів.

Гіпотензія, дефіцит води та електролітів. Існує ризик раптового зниження артеріального тиску у пацієнтів з існуючим дефіцитом натрію (зокрема у пацієнтів зі стенозом ниркових артерій). Тому необхідний систематичний моніторинг щодо клінічних ознак дефіциту води та електролітів, що може виникнути на тлі інтеркурентного блювання або діареї. У таких пацієнтів необхідно регулярно контролювати рівень електролітів у сироватці крові.

При виникненні вираженої гіпотензії може бути потрібне внутрішньовенне введення ізотонічного розчину хлориду натрію. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого прийому препарату. Після відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) та нормалізації артеріального тиску лікування може бути розпочате з нижчої дози або одним із компонентів препарату.

Спочатку зниження концентрації натрію може бути безсимптомним, тому дуже важливо регулярно проводити лабораторний моніторинг цього показника. Більш частий контроль необхідний для пацієнтів літнього віку та пацієнтів із цирозом печінки (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»).

Будь-яке лікування діуретиками може спричинити гіпонатріємію, іноді з дуже серйозними наслідками. Гіпонатріємія у поєднанні з гіповолемією може призвести до дегідратації та ортостатичної артеріальної гіпотензії. Супутня втрата іонів хлору може призвести до вторинного компенсаторного метаболічного алкалозу; частота та вираженість цього ефекту незначні.

Рівень калію. Лікування комбінацією індапаміду з периндоприлом та амлодипіном не виключає ймовірності виникнення гіпокаліємії, зокрема у пацієнтів із цукровим діабетом або нирковою недостатністю. Як і при застосуванні будь-якого антигіпертензивного препарату разом із діуретиком, слід регулярно проводити моніторинг рівня калію плазми крові.

У деяких пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, відзначалося підвищення концентрації калію у плазмі крові. Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки пригнічують вивільнення альдостерону. У пацієнтів з нормальною функцією нирок цей ефект зазвичай незначний. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік понад 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, триамтерену або амілориду), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм; прийом

інших препаратів, які викликають підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад гепарину, ко-тримоксазолу, також відомого як триметоприм/сульфаметоксазол), і особливо антагоністів альдостерону або блокаторів рецепторів ангіотензину. Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм також може призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозних, іноді летальних, аритмій. Пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ, слід з обережністю застосовувати калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину, а також слід проводити моніторинг рівня калію у сироватці крові та моніторинг функції нирок. Якщо одночасний прийом периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доцільним, їх слід застосовувати з обережністю, часто контролюючи рівень калію у сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Зниження рівня калію при гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Гіпокаліємія може спричинити м'язові розлади. Повідомлялось про виявлення випадків рабдоміолізу, переважно з супутньою тяжкою гіпокаліємією. Необхідно запобігати ризику виникнення зниженого рівня калію ($< 3,4$ ммоль/л) у пацієнтів з високим ступенем ризику (пацієнти літнього віку та/або пацієнти, що недостатньо харчуються, незалежно від того приймають вони багато медикаментів чи ні, пацієнти з цирозом печінки, що супроводжується набряками та асцитом, пацієнти з ішемічною хворобою серця та пацієнти з серцевою недостатністю). У разі виникнення гіпокаліємії підвищуються кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик виникнення порушень ритму. Пацієнти, які мають подовжений інтервал QT вродженого або ятрогенного генезу, також належать до групи ризику. Гіпокаліємія, як і брадикардія, можуть сприяти розвитку тяжких порушень серцевого ритму, в тому числі пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», яка може бути летальною.

У всіх цих випадках необхідний більш частий контроль рівня калію у сироватці крові. Перше визначення цього показника слід зробити протягом першого тижня лікування.

У разі зниження рівня калію у сироватці крові необхідна його корекція. Гіпокаліємія, виявлена у зв'язку з низькою концентрацією магнію в сироватці крові, може бути рефрактерною до лікування, якщо не проводиться корекція рівня магнію в сироватці крові.

Рівень кальцію. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію із сечею та призводити до незначного та тимчасового підвищення рівня кальцію у плазмі. Значно підвищені рівні кальцію можуть бути наслідком попередньо не діагностованого гіперпаратиреоїдизму. У таких випадках лікування слід припинити до обстеження функції паратиреоїдних залоз (див. розділ «Побічні реакції»).

Магній у плазмі крові. Було показано, що тіазиди та споріднені діуретики, включаючи індапамід, збільшують екскрецію магнію з сечею, що може спричинити гіпомагніємію (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Реноваскулярна гіпертензія. Лікуванням реноваскулярної гіпертензії є реваскуляризація. Однак для пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією, які чекають на операцію, або у разі неможливості такої операції, можуть бути корисними інгібітори АПФ.

Якщо ТРИ-АЛІТЕР® призначений пацієнтам з діагностованим стенозом ниркової артерії або підозрою на нього, терапію необхідно розпочинати в умовах стаціонару з низьких доз та контролюючи функцію нирок та рівень калію. У деяких пацієнтів спостерігався розвиток функціональної ниркової недостатності, яка була оборотною після відміни лікування.

Кашель. Повідомлялося про виникнення сухого кашлю на тлі лікування інгібіторами АПФ. Цей кашель є тривалим і припиняється після відміни препарату. При виникненні цього симптому слід брати до уваги ятрогенну етіологію кашлю. Якщо призначенню інгібітору АПФ все ще надається перевага, то можна розглянути питання про продовження терапії.

Атеросклероз. Ризик виникнення гіпотензії є у всіх пацієнтів, але з особливою обережністю слід призначати периндоприл пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з недостатністю церебрального кровообігу. У таких випадках лікування слід починати з низької дози.

Гіпертонічний криз. Безпека та ефективність застосування амлодипіну пацієнтам у стані гіпертонічного кризу не вивчалися.

Серцева недостатність/серцева недостатність тяжкого ступеня. Пацієнтам із серцевою недостатністю амлодипін слід призначати з обережністю. У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (III, IV клас за функціональною класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів хронічної серцевої недостатності – NYHA) частота випадків розвитку ангіоневротичного набряку легень при застосуванні амлодипіну була вищою порівняно із плацебо. Блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, необхідно призначати з обережністю пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, тому що вони підвищують ризик виникнення кардіоваскулярних подій та летального наслідку.

У пацієнтів з серцевою недостатністю тяжкого ступеня (IV ступінь) лікування необхідно розпочинати під наглядом лікаря зі зниженої початкової дози. Лікування β-блокаторами у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коронарною недостатністю не слід припиняти: інгібітор АПФ додають до β-блокатора.

Стеноз аортального або мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія. Необхідно з обережністю призначати інгібітори АПФ пацієнтам з обструкцією виходу з лівого шлуночка.

Пацієнти з цукровим діабетом. У пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом (через тенденцію до спонтанного підвищення рівня калію) лікування слід розпочинати під медичним наглядом зі зниженої початкової дози.

У хворих на цукровий діабет, які приймають пероральні цукрознижувальні засоби або отримують інсулін, слід ретельно контролювати рівень глюкози у крові, особливо протягом першого місяця терапії інгібітором АПФ.

У хворих на цукровий діабет важливо контролювати рівень глюкози у крові, зокрема коли рівень калію знижений.

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

Хірургічне втручання/анестезія. Інгібітори АПФ можуть викликати гіпотензію при проведенні анестезії, особливо під час застосування анестетика, який призводить до зниження

артеріального тиску. Тому при лікуванні інгібіторами АПФ тривалої дії, такими як периндоприл, препарат рекомендовано по можливості відмінити за одну добу до хірургічного втручання.

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

У пацієнтів із порушенням функції печінки спостерігаються подовжений період напіввиведення амлодипіну та більш високе значення AUC; рекомендацій щодо дозування немає. Лікування амлодипіном необхідно розпочинати з найнижчих доз, дотримуючись обережності на початку терапії та під час підвищення доз. Пацієнтам з порушенням функції печінки важкого ступеня можуть бути потрібні поступовий підбір доз та ретельний моніторинг.

Дослідження застосування фіксованої комбінації ТРИ-АЛІТЕР® пацієнтам з дисфункцією печінки не проводилися. Оскільки відомо про ефект окремих компонентів фіксованої комбінації ТРИ-АЛІТЕР®, препарат протипоказаний пацієнтам з порушенням функції печінки важкого ступеня та має застосовуватися з обережністю при порушеннях функції печінки легкого та помірною ступеня.

Сечова кислота. У пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти може спостерігатися тенденція до збільшення кількості нападів подагри.

Пацієнти літнього віку. Перед початком лікування слід перевірити функцію нирок та рівень калію. Для зниження ризику виникнення раптової гіпотензії, особливо за наявності дефіциту води або електролітів, початкову дозу коригують залежно від відповіді артеріального тиску на лікування. Підвищувати дози пацієнтам літнього віку слід з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та розділ «Фармакокінетика»).

Допоміжні речовини. Рівень натрію. ТРИ-АЛІТЕР® містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто майже «вільний від натрію».

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія (короткозорість) та вторинна закритокутова глаукома. Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонамідів можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гострою закритокутовою глаукомою. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в очі і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарського засобу. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно застосовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Спортсмени. Спортсменам слід звернути увагу на те, що цей лікарський засіб містить діючу речовину, яка може давати позитивний результат аналізу антидопінгового тесту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. ТРИ-АЛІТЕР® протипоказаний під час вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Периндоприл. Застосування інгібіторів АПФ протипоказане під час вагітності. Епідеміологічні дані щодо ризику виникнення тератогенного ефекту внаслідок прийому інгібіторів АПФ під час I триместру вагітності неостаточні, тому незначного підвищення ризику не можна виключати. Лікарський засіб протипоказаний вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо продовження лікування інгібіторами АПФ вважається обов'язковим, пацієнток, які планують вагітність, необхідно перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, що мають підтверджені дані щодо безпеки при застосуванні у період вагітності. Якщо під час лікування інгібітором АПФ підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим альтернативним лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Відомо, що прийом інгібіторів АПФ під час II та III триместрів вагітності призводить до фетотоксичності (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення формування кісткової тканини черепа) та неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо жінка приймала інгібітори АПФ з II триместру вагітності, дитині рекомендовано провести ультразвукове дослідження функції нирок та кісток черепа. За новонародженими, чиї матері у період вагітності приймали інгібітори АПФ, слід ретельно спостерігати для своєчасного вивлення і корекції артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Індапамід. Дані щодо застосування індапаміду під час вагітності обмежені (менше 300 випадків). При тривалому застосуванні тіазидного діуретика під час III триместру вагітності ймовірно зниження об'єму циркулюючої крові та матково-плацентарного кровонаповнення, що може спричинити фетоплацентарну ішемію і затримку розвитку плода. Крім того, зрідка у новонароджених спостерігалися гіпоглікемія та тромбоцитопенія. Дослідження на тваринах не виявили прямого або непрямого токсичного впливу на репродуктивну функцію.

Амлодипін. Безпеку застосування амлодипіну для вагітних жінок не встановлено. У дослідженнях на тваринах токсичний вплив на репродуктивну функцію виявлений під час введення високих доз.

Годування груддю. ТРИ-АЛІТЕР® не рекомендований під час годування груддю.

Периндоприл. Застосування периндоприлу у період годування груддю не рекомендоване у зв'язку з відсутністю даних. Зокрема, у період годування груддю новонародженого або недоношеного немовляти слід призначити альтернативне лікування з підтвердженим профілем безпеки протягом годування груддю.

Індапамід. Наявної інформації щодо проникнення індапаміду/метаболітів у грудне молоко недостатньо. Можуть розвинутися гіперчутливість до похідних сульфонамідів та гіпокаліємія. Ризик для новонароджених/немовлят не може бути виключений.

Індапамід належить до тіазидоподібних діуретиків, застосування яких під час годування груддю асоціювалося зі зменшенням та пригніченням лактації.

Амлодипін. Амлодипін проникає у грудне молоко. Частка вихідної дози, прийнятої матір'ю, яку

отримує немовля, оцінювалася як міжквартильний розмах 3–7 % з максимумом 15%. Вплив амлодипіну на немовлят невідомий.

Фертильність. Периндоприл та індапамід. Дослідження репродуктивної токсичності не виявили впливу на фертильність самок та самців тварин. Впливу на фертильність людини не очікується.

Амлодипін. Повідомлялося про оборотні біохімічні зміни у головці сперматозоїда у деяких пацієнтів, які лікувалися блокаторами кальцієвих каналів. Клінічних даних щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність недостатньо. Відомо, що при проведенні дослідження на тваринах було виявлено негативний вплив препарату на фертильність самців.

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

Дослідження щодо впливу препарату ТРИ-АЛІТЕР® на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами не проводилися.

Периндоприл та індапамід не впливають на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Але у деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску.

Амлодипін може виявляти незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Можливе порушення реакції у разі виникнення у пацієнта запаморочення, головного болю, слабкості, стомлюваності або нудоти. Внаслідок цього може погіршитися здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими автоматизованими системами. Рекомендовано бути обережними, особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

1 таблетка препарату ТРИ-АЛІТЕР® на добу одноразово, бажано вранці перед їжею.

Застосування фіксованої комбінації не передбачене для початкової терапії.

У разі необхідності дозу фіксованої комбінації ТРИ-АЛІТЕР® можна змінити або може бути рекомендований індивідуальний підбір доз окремо за кожним компонентом.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

При нирковій недостатності тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Пацієнтам з нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну – 30–60 мл/хв) призначення препарату ТРИ-АЛІТЕР® у дозах 8 мг/2,5 мг/5 мг та 8 мг/2,5 мг/10 мг протипоказане. Звичайне медичне спостереження має включати частий контроль рівня креатиніну та калію крові.

Пацієнти літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід враховувати, що виведення периндоприлату у пацієнтів літнього віку знижується (див. розділ «Фармакокінетика»). Призначення препарату ТРИ-АЛІТЕР® пацієнтам літнього віку можливе з урахуванням функції нирок (див. розділ «Протипоказання»).

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

Пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки лікування препаратом ТРИ-АЛІТЕР® протипоказане. ТРИ-АЛІТЕР® слід призначати з обережністю пацієнтам з легким та помірним порушенням функції печінки у зв'язку з відсутністю рекомендацій щодо дозування амлодипіну.

Діти.

Дані щодо безпеки та ефективності призначення препарату ТРИ-АЛІТЕР® дітям відсутні, тому його не слід застосовувати у цій віковій групі.

Передозування.

Дані щодо передозування препарату ТРИ-АЛІТЕР® відсутні.

Для комбінації периндоприл/індапамід найчастішою небажаною реакцією у разі передозування є артеріальна гіпотензія, яка іноді може супроводжуватися нудотою, блюванням, судомами, запамороченням, сонливістю, сплутаністю свідомості, олігурією, яка може прогресувати до анурії (внаслідок гіповолемії). Можуть виникати порушення водно-електролітного балансу (зниження рівня натрію та калію у сироватці крові).

Заходи першої допомоги включають швидке виведення препарату з організму: промивання шлунка та/або призначення активованого вугілля, а потім відновлення водно-електролітного балансу в умовах стаціонару, доки ці показники не повернуться у межі норми.

У разі виникнення значної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтального положення з низьким узголів'ям. За необхідності вводять ізотонічний розчин натрію хлориду внутрішньовенно або використовують будь-який інший спосіб відновлення об'єму крові.

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

Дані щодо свідомого передозування амлодипіном у людей обмежені.

З огляду на наявні дані можна припустити, що прийом дуже великих доз призведе до надмірної периферичної вазодилатації та рефлексної тахікардії. Повідомлялося про виражену, імовірно, тривалу системну гіпотензію та шок з летальним наслідком.

Рідко повідомлялося про некардіогенний набряк легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (через 24-48 годин після застосування) і потребувати штучної вентиляції легень. Ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду можуть бути провокуючими факторами.

Клінічно виражена гіпотензія, викликана передозуванням амлодипіну, потребує активної кардіоваскулярної допомоги, зокрема частого контролю функції серця та респіраторної функції, надання пацієнту горизонтального положення з припіднятими нижніми кінцівками, а також моніторингу об'єму циркулюючої крові та сечовиділення.

Призначення вазоконстриктора може бути корисним для відновлення тону судин та артеріального тиску, якщо відсутні протипоказання. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може допомогти усунути наслідки блокади кальцієвих каналів.

У деяких випадках промивання шлунка є доцільним. Дослідження за участю здорових добровольців продемонструвало, що внаслідок застосування активованого вугілля через 2 години після прийому 10 мг амлодипіну знижується швидкість абсорбції амлодипіну в організмі. Оскільки амлодипін має високий рівень зв'язування з білками крові, гемодіаліз визнаний неефективним.

Побічні реакції.

Найбільш частими побічними реакціями, які спостерігалися під час застосування периндоприлу, індапаміду та амлодипіну окремо, є: гіпокаліємія, запаморочення, головний біль, парестезії, сонливість, дисгевзія, порушення зору, диплопія, дзвін у вухах, вертиго, пальпітація, припливи, артеріальна гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми), кашель, задишка, розлади з боку шлунково-кишкового тракту (біль у животі, запор, діарея, диспепсія, нудота, блювання, зміна ритму дефекації), свербіж, шкірні висипання, макулопапульозний висип, спазми м'язів, набряк щиколоток, астенія, набряк та втома.

Під час лікування периндоприлом, індапамідом або амлодипіном спостерігалися нижчезазначені побічні реакції, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не може бути визначена за наявною інформацією).

Інфекції та інвазії. Риніт: периндоприл – дуже рідко, амлодипін – нечасто.

З боку ендокринної системи. Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ): периндоприл – рідко.

З боку кровоносної та лімфатичної систем. Еозинофілія: периндоприл – нечасто*; агранулоцитоз: периндоприл та індапамід – дуже рідко; апластична анемія: індапамід – дуже рідко; панцитопенія: периндоприл – дуже рідко; лейкопенія: периндоприл, індапамід, амлодипін – дуже рідко; нейтропенія: периндоприл – дуже рідко; гемолітична анемія: периндоприл, індапамід – дуже рідко; тромбоцитопенія: периндоприл, індапамід, амлодипін – дуже рідко.

З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості: амлодипін – дуже рідко, індапамід – нечасто.

З боку метаболізму та обміну речовин. Гіпокаліємія: індапамід – часто, гіпоглікемія: периндоприл – нечасто*; гіперкаліємія, яка зникає після відміни препарату: периндоприл – нечасто*; гіпонатріємія: периндоприл – нечасто*, індапамід – нечасто; гіпохлоремія: індапамід – рідко; гіпомагніємія: індапамід – рідко; гіперглікемія: амлодипін – дуже рідко; гіперкальціємія: індапамід – дуже рідко.

З боку психіки. Безсоння: амлодипін – нечасто; зміни настрою (включаючи тривогу): амлодипін, периндоприл – нечасто; депресія: амлодипін – нечасто, периндоприл – нечасто*; порушення сну: периндоприл – нечасто; сплутаність свідомості: периндоприл – дуже рідко, амлодипін – рідко.

З боку нервової системи. Запаморочення: периндоприл та амлодипін – часто; головний біль: периндоприл та амлодипін – часто, індапамід – рідко; парестезія: периндоприл –

часто, *індапамід* – рідко, *амлодипін* – нечасто; сонливість: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – часто; гіпестезія: *амлодипін* – нечасто; дисгевзія: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; тремор: *амлодипін* – нечасто; непритомність: *периндоприл* – нечасто*, *індапамід* – частота невідома, *амлодипін* – нечасто;

гіпертонія: *амлодипін* – дуже рідко; периферична нейропатія: *амлодипін* – дуже рідко; екстрапірамідні розлади (екстрапірамідний синдром): *амлодипін* – частота невідома; інсульт, потенційно внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ступеня ризику: *периндоприл* – дуже рідко; у разі печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії: *індапамід* – частота невідома.

З боку органів зору. Порушення зору: *периндоприл* та *амлодипін* – часто, *індапамід* – частота невідома; гостра закритокутова глаукома: *індапамід* – частота невідома; хоріоїдальний випіт: *індапамід* – частота невідома; диплопія: *амлодипін* – часто; міопія: *індапамід* – частота невідома; нечіткість зору: *індапамід* – частота невідома.

З боку органів слуху та лабіринту вуха. Дзвін у вухах: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; вертиго: *периндоприл* – часто, *індапамід* – рідко.

З боку серця. Пальпітація: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – часто; тахікардія: *периндоприл* – нечасто*; стенокардія: *периндоприл* – дуже рідко; аритмія (в тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь): *периндоприл* та *індапамід* – дуже рідко, *амлодипін* – нечасто; інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з високим ступенем ризику: *периндоприл* та *амлодипін* – дуже рідко; пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes), яка може бути потенційно летальною: *індапамід* – частота невідома.

З боку судинної системи. Припливи жару: *амлодипін* – часто, *периндоприл* – рідко*; гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми): *периндоприл* – часто, *індапамід* – дуже рідко, *амлодипін* – нечасто; васкуліт: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – дуже рідко; феномен Рейно: *периндоприл* – частота невідома.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння. Кашель: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; задишка: *периндоприл* та *амлодипін* – часто; бронхоспазм: *периндоприл* – нечасто; еозинофільна пневмонія: *периндоприл* – дуже рідко.

З боку травної системи. Абдомінальний біль: *периндоприл* та *амлодипін* – часто; запор: *периндоприл* та *амлодипін* – часто, *індапамід* – рідко; діарея: *периндоприл* та *амлодипін* – часто; диспепсія: *периндоприл* та *амлодипін* – часто; нудота: *периндоприл* та *амлодипін* – часто, *індапамід* – рідко; блювання: *периндоприл* – часто, *індапамід* та *амлодипін* – нечасто; сухість у роті: *периндоприл* та *амлодипін* – нечасто, *індапамід* – рідко; зміна ритму дефекації: *амлодипін* – часто; гіперплазія ясен: *амлодипін* – дуже рідко; панкреатит: *периндоприл*, *індапамід* та *амлодипін* – дуже рідко; гастрит: *амлодипін* – дуже рідко.

З боку гепатобіліарної системи. Гепатит: *периндоприл* та *амлодипін* – дуже рідко, *індапамід* – частота невідома; жовтяниця: *амлодипін* – дуже рідко; порушення функції печінки: *індапамід* – дуже рідко.

З боку шкіри та підшкірної тканини. Свербіж: периндоприл – часто, амлодипін – нечасто; висип: периндоприл – часто, амлодипін – нечасто; макулопапульозні висипання: індапамід – часто; кропив'янка: периндоприл та амлодипін – нечасто, індапамід – дуже рідко; ангіоневротичний набряк: периндоприл – нечасто, індапамід та амлодипін – дуже рідко; алопеція: амлодипін – нечасто; пурпура: індапамід та амлодипін – нечасто; знебарвлення шкіри: амлодипін – нечасто; гіпергідроз: периндоприл та амлодипін – нечасто; екзантема: амлодипін – нечасто; реакція фотосенсибілізації: периндоприл – нечасто*, індапамід – частота невідома, амлодипін – дуже рідко; посилення симптомів псоріазу: периндоприл – рідко; пемфігоїд: периндоприл – нечасто*; мультиформна еритема: периндоприл та амлодипін – дуже рідко; синдром Стівенса – Джонсона: індапамід та амлодипін – дуже рідко; ексфоліативний дерматит: амлодипін – дуже рідко; токсичний епідермальний некроліз: індапамід – дуже рідко, амлодипін – частота невідома; набряк Квінке: амлодипін – дуже рідко.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини. Спазми у м'язах: периндоприл та амлодипін – часто, індапамід – частота невідома; набряк щиколоток: амлодипін – часто; артралгія: периндоприл – нечасто*, амлодипін – нечасто; м'язова слабкість: індапамід – частота невідома; міалгія: периндоприл – нечасто*, індапамід – частота невідома, амлодипін – нечасто; рабдоміоліз: індапамід – частота невідома; біль у спині: амлодипін – нечасто; можливе посилення прояву наявного системного червоного вовчака: індапамід – частота невідома.

З боку нирок та системи сечовиділення. Порушення сечовипускання: амлодипін – нечасто; ніктурія: амлодипін – нечасто; полакіурія: амлодипін – нечасто; анурія/олігурія: периндоприл – рідко*; гостра ниркова недостатність: периндоприл – рідко; ниркова недостатність: периндоприл – нечасто, індапамід – дуже рідко.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз. Еректильна дисфункція: периндоприл та амлодипін – нечасто, індапамід – нечасто; гінекомастія: амлодипін – нечасто.

Загальні розлади. Астенія: периндоприл та амлодипін – часто; підвищена втомлюваність: індапамід – рідко, амлодипін – часто; набряк: амлодипін – дуже часто; біль у грудній клітці: периндоприл – нечасто*, амлодипін – нечасто; біль: амлодипін – нечасто; нездужання: периндоприл – нечасто*, амлодипін – нечасто; периферичні набряки: периндоприл – нечасто*; гіпертермія: периндоприл – нечасто*.

Дослідження. Збільшення маси тіла: амлодипін – нечасто; зменшення маси тіла: амлодипін – нечасто; підвищення рівня сечовини в крові: периндоприл – нечасто*; підвищення рівня креатиніну в крові: периндоприл – нечасто*; підвищення рівня білірубіну у крові: периндоприл – рідко; підвищення рівня печінкових ферментів: периндоприл – рідко, індапамід – частота невідома, амлодипін – дуже рідко; зниження рівня гемоглобіну та гематокриту: периндоприл – дуже рідко; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі: індапамід – частота невідома; підвищення рівня глюкози крові: індапамід – частота невідома; підвищення рівня сечової кислоти в крові: індапамід – частота невідома.

Ушкодження, отруєння та ускладнення при прийомі. Падіння: периндоприл – нечасто*._

*Частота побічних реакцій, виявлених за допомогою спонтанних повідомлень, розрахована за даними клінічних досліджень.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про підозрювані побічні реакції у

післяреєстраційний період лікарського засобу є важливим. Це дає змогу вести безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні препарату. Спеціалісти в галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через національну систему повідомлень про будь-які випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» (виробнича дільниця (всі стадії виробничого процесу)).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 93400, Луганська обл., м. Северодонецьк, вул. Промислова, буд. 24-в.

Заявник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

Місцезнаходження заявника.

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

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТРИ-АЛІТЕР®

(TRI-ALITER)

Склад:

діючі речовини: периндоприл, індапамід, амлодипін;

1 таблетка містить:

периндоприлу терт-бутиламіну 4 мг (що еквівалентно 3,338 мг периндоприлу), індапаміду 1,25

мг та амлодипіну бесилату 6,935 мг (що еквівалентно 5 мг амлодипіну),

або периндоприлу терт-бутиламіну 4 мг (що еквівалентно 3,338 мг периндоприлу), індапаміду 1,25 мг та амлодипіну бесилату 13,870 мг (що еквівалентно 10 мг амлодипіну),

або периндоприлу терт-бутиламіну 8 мг (що еквівалентно 6,676 мг периндоприлу), індапаміду 2,5 мг та амлодипіну бесилату 6,935 мг (що еквівалентно 5 мг амлодипіну),

або периндоприлу терт-бутиламіну 8 мг (що еквівалентно 6,676 мг периндоприлу), індапаміду 2,5 мг 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 інші комбінації. Периндоприл, амлодипін та індапамід.

Код АТХ C09B X01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

ТРИ-АЛІТЕР® – це комбінація трьох антигіпертензивних компонентів, механізми дії яких доповнюють один одного при контролюванні артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Периндоприл – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, індапамід – сульфонамідний діуретик, амлодипін – інгібітор потоку іонів кальцію, що належить до групи дигідропіридинів.

Фармакологічна дія препарату ТРИ-АЛІТЕР® зумовлена властивостями кожного з компонентів окремо. Крім того, комбінація периндоприлу/індапаміду спричиняє адитивний синергізм антигіпертензивного ефекту двох компонентів.

Механізм дії. *Периндоприл.* Периндоприл – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (інгібітор АПФ), АПФ перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (судинозвужувальну субстанцію), додатково стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз та розпад брадикініну (вазодилаторної субстанції) до неактивних гептапептидів. Внаслідок інгібування АПФ відбувається зниження секреції альдостерону; підвищення активності реніну у плазмі крові без негативного впливу альдостерону; зменшення загального периферичного опору судин завдяки переважному впливу на судини м'язів та нирок, при цьому не спостерігається затримки води та солей або рефлексорної тахікардії, навіть у разі тривалого лікування.

Периндоприл знижує артеріальний тиск також у пацієнтів з нормальним та низьким рівнем реніну у плазмі крові.

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

Периндоприл полегшує роботу серця внаслідок вазодилататорної дії на вени (можливо, через зміни у метаболізмі простагландинів), що зменшує переднавантаження на серце та через зниження загального опору периферичних судин зменшує постнавантаження на серце.

Дослідження, проведені за участю пацієнтів із серцевою недостатністю, довели, що застосування периндоприлу призводить до зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків; зниження загального опору периферичних судин; збільшення серцевого викиду та покращення серцевого індексу; збільшення регіонального кровообігу у м'язах.

Окрім того, значно покращуються показники результатів тестів із фізичним навантаженням.

Індапамід. Індапамід є сульфонамідним похідним з індоловим кільцем, фармакологічно спорідненим з групою тіазидних діуретиків. Індапамід інгібує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів у сечу та меншою мірою – екскрецію калію та магнію, збільшуючи таким чином діурез. Цей механізм забезпечує антигіпертензивну дію.

Амлодипін. 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 м'язів міокарда та гладких м'язів судин.

Фармакодинамічні ефекти. *Периндоприл/індапамід.* Комбінація периндоприлу/індапаміду знижує систолічний та діастолічний тиск у пацієнтів будь-якого віку з артеріальною гіпертензією, що знаходяться як у положенні лежачи, так і стоячи. Антигіпертензивна дія препарату є дозозалежною. У ході клінічних досліджень доведено, що одночасне призначення периндоприлу та індапаміду спричиняє синергічну антигіпертензивну дію у порівнянні з ефектом кожної складової препарату, які призначалися як окремі препарати.

Периндоприл. Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при артеріальній гіпертензії будь-якого ступеня: легкій, помірній та тяжкій. Зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається як у положенні лежачи, так і стоячи. Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4–6 годин після прийому одноразової дози та зберігається більше 24 годин. Периндоприл має високий рівень остаточного блокування АПФ (приблизно 80 %) через 24 години після застосування.

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

Припинення терапії не супроводжується ефектом відміни.

Периндоприл має судинорозширювальні властивості, відновлює еластичність великих артерій, коригує гістоморфометричні зміни у резистентності артерій та зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Внаслідок додавання у разі необхідності тіазидного діуретика розвивається додатковий синергізм.

Комбінація інгібітору АПФ та тіазидного діуретика знижує ризик виникнення гіпокаліємії, що може виникнути при призначенні діуретика як монотерапії.

Індапамід. Антигіпертензивна дія індапаміду, що застосовується як монотерапія, триває 24 години. Цей ефект проявляється у дозах, в яких діуретичні властивості є мінімальними.

Антигіпертензивна дія індапаміду пов'язана з покращенням еластичності артерій та зменшенням резистентності артеріол і загального периферичного опору судин.

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

При перевищенні рекомендованої дози антигіпертензивний ефект тіазидних та тіазидоподібних діуретиків досягає рівня плато, тоді як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування неефективне, не слід збільшувати дозу препарату.

Більше того, як показано у ході досліджень різної тривалості (короткої, середньої та довгої) за участю пацієнтів із артеріальною гіпертензією, індапамід не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності) і не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

Амлодипін. Механізм антигіпертензивного ефекту амлодипіну зумовлений прямою релаксуючою дією на гладку мускулатуру судин. Точний механізм, за допомогою якого амлодипін зменшує прояви стенокардії, повністю не визначений, але відомо, що препарат сприяє зниженню загальної ішемії навантаження завдяки таким двом діям:

- амлодипін розширює периферичні артеріоли і таким чином знижує загальний периферичний опір (постнавантаження); оскільки частота серцевих скорочень не змінюється, зменшення навантаження на серце зменшує споживання енергії міокардом та його потребу у кисні;
- амлодипін частково сприяє розширенню головних коронарних артерій та 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 один раз на добу забезпечує клінічно виражене зниження артеріального тиску протягом 24 годин як у положенні лежачи, так і стоячи. Завдяки повільному початку дії амлодипін не спричиняє гострої гіпотензії.

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

Фармакокінетика. Призначення периндоприлу/індапаміду та амлодипіну у фіксованій комбінації не змінює їхніх фармакокінетичних властивостей порівняно із їх застосуванням як монопрепаратів.

Периндоприл. Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується, максимальна концентрація досягається через 1 годину (периндоприл є пролікарським засобом, а периндоприлат – активним метаболітом). Період напіввиведення периндоприлу з плазми крові становить 1 годину. До кровообігу потрапляє 27 % прийнятої дози периндоприлу у вигляді активного метаболіту периндоприлату. Крім активного периндоприлату, периндоприл утворює ще 5 неактивних метаболітів. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3–4 години.

Оскільки прийом їжі зменшує перетворення периндоприлу у периндоприлат, а отже, зменшується і його біодоступність, периндоприл рекомендується приймати перорально у одноразовій добовій дозі вранці перед їдою. Існує лінійний взаємозв'язок 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 %, в основному з ангіотензинперетворювальним ферментом, і є дозозалежним. Периндоприлат виводиться із сечею, період остаточного напіввиведення незв'язаної фракції становить приблизно 17 годин. Стан рівноваги досягається через 4 доби.

Виведення периндоприлату зменшується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю. Пацієнтам з нирковою недостатністю слід адаптувати дозу залежно від ступеня порушення функції нирок (кліренсу креатиніну).

Діалізний кліренс периндоприлату становить 70 мл/хв.

Фармакокінетика периндоприлату змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс основної молекули знижується вдвічі. Однак кількість периндоприлату, що утворюється, не зменшується. Отже, таким хворим не потрібно коригувати дозу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Індапамід. Індапамід швидко та повністю всмоктується у травному тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину після перорального прийому. Зв'язування з протеїнами плазми крові – 79 %. Період напіввиведення становить від 14 до 24 годин (у середньому 18 годин). Повторний прийом не спричиняє кумуляції.

Індапамід виводиться головним чином із сечею (70 % дози) та фекаліями (22 %) у вигляді неактивних метаболітів. У пацієнтів з нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

Амлодипін. При застосуванні у терапевтичних дозах перорально амлодипін 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 близько 97,5 % циркулюючого в крові амлодипіну зв'язується з білками плазми. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну. Період напіввиведення амлодипіну із плазми крові становить приблизно 35–50 годин, що дає змогу призначати препарат один раз на добу. Амлодипін головним чином метаболізується у печінці з утворенням неактивних метаболітів, 60 % метаболітів виводиться із сечею, а 10 % – у незміненому вигляді.

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

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.

ТРИ-АЛІТЕР® показаний для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, яким необхідно лікування периндоприлом, індапамідом та амлодипіном у дозах, наявних у фіксованій

комбінації.

Протипоказання.

- Перебування на гемодіалізі;
- нелікована декомпенсована серцева недостатність;
- порушення функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв);
- порушення функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну нижче 60 мл/хв) (стосовно препарату ТРИ-АЛІТЕР®, що містить комбінацію діючих речовин у дозах 8 мг/2,5 мг/5 мг або 8 мг/2,5 мг/10 мг);
- підвищена чутливість до діючих речовин, інших сульфонамідних препаратів, похідних дигідропіридину, будь-якого іншого інгібітору АПФ або до будь-яких допоміжних речовин;
- вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ (див. розділ «Особливості застосування»);
- уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- печінкова енцефалопатія;
- тяжке порушення функції печінки;
- гіпокаліємія;
- тяжка артеріальна гіпотензія;
- шок, включаючи кардіогенний шок;
- обструкція виходу з лівого шлуночка (наприклад стеноз аорти тяжкого ступеня);
- серцева недостатність з нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда;
- одночасне застосування з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, у разі наявності у пацієнта цукрового діабету або ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном. Застосування препарату ТРИ-АЛІТЕР® не можна розпочинати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Особливості застосування» і «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»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Лікарські засоби, що підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Одночасне застосування інгібіторів АПФ з сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки це підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Розпочинати застосування сакубітрилу/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 сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, відлагліптином) може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що викликають гіперкаліємію. Рівень калію в сироватці крові зазвичай залишається в межах норми, але у деяких пацієнтів, які застосовують лікарський засіб ТРИ-АЛІТЕР®, може виникнути гіперкаліємія. Деякі лікарські засоби або терапевтичні класи лікарських засобів можуть спричинити гіперкаліємію, а саме: аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, триамтерен або амілорид), інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гепарини, імуносупресори, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм та ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик, подібно до амілориду. Одночасний прийом вказаних лікарських засобів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії. Тому одночасне застосування лікарського засобу ТРИ-АЛІТЕР® з вищезазначеними препаратами не рекомендовано. Якщо призначено таке одночасне застосування, то їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий моніторинг рівня калію у сироватці крові.

Одночасне застосування протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Аліскірен: у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, або пацієнтів з порушеною функцією нирок ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності і смертності 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.

Одночасне застосування не рекомендоване.

Периндоприл/індапамід. Повідомлялося про оборотне збільшення концентрації літію у сироватці крові та зростання його токсичності при одночасному прийомі літію та інгібіторів АПФ. Одночасний прийом периндоприлу разом із індапамідом та препаратами літію не рекомендується. Однак якщо доведено необхідність такої комбінації, слід ретельно контролювати концентрацію літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Периндоприл. 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 смертності підвищується (див. розділ «Особливості застосування»).

З опублікованих даних 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 (в тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Застосування подвійної блокади (тобто комбінація інгібітору АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) можливе тільки в окремих випадках за умови ретельного контролю функції нирок, рівня калію та артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Естрамустин: підвищення ризику виникнення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Калійзберігаючі препарати (наприклад триамтерен, амilorид тощо), солі калію: виникнення гіперкаліємії (потенційно летальної), особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок (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 у сироватці крові. Щодо застосування спіронолактону при серцевій недостатності див. нижче «*Одночасне застосування, яке потребує особливої уваги*».

Амлодипін. Дантролен (інфузія): у дослідженнях на тваринах спостерігалися фібриляція шлуночків серця з летальним наслідком та кардіоваскулярний колапс у поєднанні з гіперкаліємією після внутрішньовенного застосування верапамілу та дантролену. З огляду на можливість виникнення гіперкаліємії, рекомендовано уникати одночасного призначення блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам із встановленою або підозрюваною злоякісною гіпертермією.

Грейпфрути або грейпфрутовий сік: у деяких пацієнтів можливе підвищення біодоступності амлодипіну, внаслідок чого відбувається посилення гіпотензивного ефекту.

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги.

Периндоприл/індапамід. Баклофен посилює антигіпертензивний ефект. Необхідно контролювати артеріальний тиск і в разі необхідності коригувати дозу антигіпертензивного засобу.

Периндоприл/індапамід. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), у тому числі великі дози ацетилсаліцилової кислоти. Коли інгібітори АПФ призначають одночасно з НПЗЗ, такими як ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори циклооксигенази ЦОГ-2 та неселективні НПЗЗ, можливе послаблення антигіпертензивного ефекту. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗЗ може призвести до підвищення ризику погіршення функції нирок, у тому числі до можливого розвитку гострої ниркової недостатності, та підвищення рівня калію у сироватці, особливо у пацієнтів з існуючою ослабленою функцією нирок. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам необхідно відновити водний баланс та розглянути доцільність контролю функції нирок після початку супутньої терапії та при подальшому лікуванні.

Периндоприл. Епідеміологічні дослідження припускають, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних засобів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби) може призвести до посилення цукрознижувального ефекту з ризиком розвитку гіпоглікемії. Вірогідніше цей феномен може виникати протягом перших тижнів комбінованого лікування та у разі порушення функції нирок.

У пацієнтів, які приймають діуретики, особливо у пацієнтів з порушенням водно-електролітного обміну, можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту знижується завдяки відміні діуретика, підвищенню об'єму циркулюючої крові, споживанню солі перед початком терапії периндоприлом, яке слід розпочинати з низьких доз з поступовим підвищенням. 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 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) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон). При одночасному застосуванні еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу з низькими дозами інгібіторів АПФ у пацієнтів із серцевою недостатністю II-IV функціональних класів за шкалою Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) і фракцією викиду < 40 %, які раніше приймали інгібітори АПФ та петльові діуретики, існує ризик виникнення гіперкаліємії, потенційно летальної, особливо у разі недотримання рекомендацій щодо призначення такої комбінації. Перед початком застосування такої комбінації слід впевнитися у відсутності гіперкаліємії та порушення функції нирок. Рекомендується проводити ретельний моніторинг каліємії та креатинінемії щотижнево протягом першого місяця лікування та щомісячно надалі.

Індапамід. Через ризик виникнення гіпокаліємії індапамід слід призначати з обережністю у комбінації з препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (torsades de pointes), такими як, але не обмежуючись ними:

- антиаритмічні препарати класу Ia (наприклад квінідин, гідроквінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад аміодарон, дофетилід, ібутилід, бретиліум, соталол);
- деякі антипсихотичні засоби: фенотіазини (наприклад хлорпромазин, ціамемазин,

левомепромазин, тіоридазин, трифлуоперазин), бензаміди (наприклад амісульпірид, сульпірид, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (наприклад дроперидол, галоперидол), інші антипсихотичні засоби (наприклад пімозид);

· інші препарати (наприклад бепридил, сизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин, моксифлоксацин, пентамідин, спарфлоксацин, вінкамін внутрішньовенно, метадон, астемізол, терфенадин).

Слід запобігати зниженню калію у сироватці крові, у разі необхідності коригувати його та контролювати QT-інтервал.

Амфотерицин В внутрішньовенно, глюко- та мінералокортикоїди (системної дії), тетракозактид, проносні препарати (що стимулюють перистальтику) підвищують ризик зниження калію у сироватці (адитивний ефект). Необхідно контролювати вміст калію у сироватці крові та коригувати його за потреби, зокрема при одночасному прийомі з серцевими глікозидами. Рекомендується застосовувати проносні препарати, які не стимулюють перистальтику.

Серцеві глікозиди

Гіпокаліємія та/або гіпомagneмія сприяє токсичній дії наперстянки. Рекомендується проводити моніторинг рівня калію, магнію у плазмі крові та ЕКГ-контроль та у разі необхідності коригувати лікування.

Алопуринол. Одночасне застосування з індапамідом може підвищити ризик виникнення реакцій гіперчутливості на алопуринол.

Амлодипін. При одночасному застосуванні з відомими індукторами CYP3A4 концентрація амлодипіну у плазмі крові може змінюватися. Тому слід контролювати артеріальний тиск та проводити корекцію дози під час та після одночасного застосування з індукторами CYP3A4, зокрема з індукторами сильної дії CYP3A4 (наприклад рифампіцин, звіробій (*Hypericum perforatum*)).

Одночасне застосування амлодипіну з інгібіторами CYP3A4 сильної або помірної дії (інгібіторами протеаз, азольними протигрибковими засобами, макролідами, такими як еритроміцин або кларитроміцин, верапамілом або дилтіаземом) може викликати значне підвищення концентрації амлодипіну. Клінічний прояв вищезазначених фармакокінетичних змін може бути більш вираженим у пацієнтів літнього віку. У таких випадках може бути необхідним клінічне спостереження за станом пацієнта та підбір дози.

Існує підвищений ризик виникнення гіпотензії у пацієнтів, які приймають кларитроміцин у комбінації з амлодипіном. Таким пацієнтам рекомендовано ретельне спостереження.

Одночасне застосування, яке потребує уваги.

Периндоприл/індапамід/амлодипін. Іміпраміноподібні (трициклічні) антидепресанти, нейролептики підвищують антигіпертензивну дію та ризик розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).

Застосування інших антигіпертензивних препаратів може спричинити додаткове зниження артеріального тиску.

Кортикостероїди, тетракозактид. Послаблення антигіпертензивного ефекту (через затримку води та солей кортикостероїдами).

Периндоприл. Антигіпертензивні засоби та вазодилататори: одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.

Алопуринол, цитостатики, імуносупресивні засоби, системні кортикостероїди або прокаїнамід: одночасне застосування з інгібіторами АПФ збільшує ризик виникнення лейкопенії.

Інгібітори АПФ можуть посилювати гіпотензивну дію деяких препаратів для анестезії.

Діуретики (тіазидні та петльові): попереднє лікування високими дозами діуретиків може спричинити зневоднення, що збільшує ризик гіпотензії на початку терапії периндоприлом.

Симпатоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

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

Індапамід. Метформін може спричинити молочнокислий ацидоз внаслідок можливого розвитку функціональної ниркової недостатності, пов'язаної з прийомом діуретиків, особливо петльових. Не слід призначати метформін, якщо рівень креатиніну у плазмі крові перевищує 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

У разі дегідратації, пов'язаної із застосуванням діуретиків, зростає ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при застосуванні великих доз йодоконтрастних засобів. До прийому останніх необхідно відновити водний баланс.

Солі кальцію: існує ризик виникнення гіперкальціємії у зв'язку зі зниженням елімінації кальцію в сечу.

Циклоспорин: існує ризик підвищення рівня креатиніну без впливу на рівень циркулюючого циклоспорину, навіть якщо немає дефіциту води та натрію.

Амлодипін: у клінічних дослідженнях щодо взаємодій доведено, що амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину або варфарину.

Такролімус: існує ризик підвищення концентрації такролімусу в плазмі крові при одночасному застосуванні з амлодипіном. Для уникнення токсичності такролімусу при супутньому застосуванні з амлодипіном необхідно контролювати його рівень у плазмі крові та у разі необхідності коригувати його дозу.

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 посилювати вплив останніх.

Циклоспорин: дослідження взаємодії циклоспорину та амлодипіну за участю здорових добровольців або інших популяцій, за винятком пацієнтів після трансплантації нирки, у яких відмічалось збільшення коливання мінімальної концентрації циклоспорину (в середньому від 0 до 40 %), не проводилися. У пацієнтів після трансплантації нирки, які застосовують амлодипін, слід контролювати рівень циклоспорину в крові та у разі необхідності знизити його дозу.

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

Особливості застосування.

Усі вказані нижче застереження для кожного компонента препарату стосуються також фіксованої комбінації ТРИ-АЛІТЕР®.

Літій. Одночасне застосування літію та комбінації периндоприлу/індапаміду зазвичай не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 застосування подвійної блокади РААС внаслідок прийому комбінації інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендоване (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.

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

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

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія. У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії, агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок за відсутності факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозами, під час терапії імуносупресорами, алопуринолом, прокаїнамідом або при поєднанні цих факторів, особливо якщо є порушення функції нирок. У деякого з таких пацієнтів відмічався розвиток серйозних інфекційних захворювань, в декількох випадках – резистентних до інтенсивної антибіотикотерапії. У разі призначення периндоприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Окрім того, пацієнтів слід проінформувати про необхідність повідомляти свого лікаря про будь-який прояв інфекційного захворювання (наприклад біль у горлі, підвищення температури тіла) (див. розділ «Побічні реакції»).

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 проявлятися лише незначними змінами рівня креатиніну у сироватці крові навіть у пацієнтів з одnobічним стенозом ниркової артерії.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк. Під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі

периндоприлу, повідомлялося про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. Це може статися будь-коли під час лікування.

У таких випадках необхідно терміново припинити прийом периндоприлу та встановити необхідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. У разі розповсюдження набряку лише у зоні обличчя та губ стан пацієнта зазвичай покращується без терапії, а для послаблення симптомів може бути корисним призначення антигістамінних препаратів.

Ангіоневротичний набряк, що супроводжується набряком гортані, може призвести до летального наслідку. Якщо набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань з імовірністю виникнення обструкції дихальних шляхів, терміново необхідна невідкладна терапія, яка може включати підшкірне введення розчину епінефрину 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів.

Повідомлялося, що в осіб негроїдної раси інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку порівняно з пацієнтами інших рас.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не був пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ, мають підвищений ризик його виникнення під час прийому інгібіторів АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

У пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ траплялися рідкісні випадки виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку. У таких пацієнтів з'являвся абдомінальний біль (з нудотою та блюванням або без них); у деяких випадках попереднього ангіоневротичного набряку обличчя не спостерігалось, а рівень С-1 естерази був у межах норми. Діагноз інтестинального ангіоневротичного набряку було встановлено під час комп'ютерної томографії, ультразвукового дослідження або хірургічного втручання. Після відміни інгібітору АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. При проведенні диференційної діагностики абдомінального болю, що виникає у пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, необхідно враховувати ймовірність виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку.

Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»).

Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. У разі припинення лікування сакубітрилом/валсартаном терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад рацекадотрилом), інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вілдагліптином) може призвести до підвищення 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»). Слід з обережністю розпочинати лікування рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вілдагліптином) пацієнтам, які вже застосовують інгібітори АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізувальної терапії. Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення тривалих анафілактоїдних реакцій, що загрожували життю, у пацієнтів під час прийому інгібіторів АПФ у ході десенсибілізувального лікування препаратами, які містять отруту комах (бджіл, ос). Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з алергією після проведення десенсибілізації та уникати їх призначення в ході імунотерапії засобами, що містять отруйні речовини тваринного походження.

Проте у пацієнтів, що потребують призначення як інгібіторів АПФ, так і десенсибілізувальної терапії, таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення застосування інгібітору АПФ щонайменше за 24 години до проведення десенсибілізації.

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ). Зрідка у пацієнтів, що приймали інгібітори АПФ під час проведення плазмаферезу ЛНЩ з використанням декстрансульфату, виникали небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Розвитку останніх можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припинити лікування інгібітором АПФ.

Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі. Повідомлялося про випадки виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, що приймали інгібітори АПФ під час перебування на гемодіалізі з використанням високопроточних поліакрилових мембран (наприклад AN 69®). Таким пацієнтам слід застосовувати інший тип діалітичних мембран або призначати інший клас антигіпертензивних препаратів.

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.

Вагітність. Інгібітори АПФ не слід призначати під час вагітності. Якщо продовження лікування інгібіторами АПФ вважається обов'язковим, пацієнток, які планують вагітність, необхідно перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, що мають підтверджені дані щодо безпеки при застосуванні у період вагітності. Якщо було діагностовано вагітність, лікування інгібітором АПФ слід негайно припинити та у разі необхідності замінити іншим альтернативним лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Печінкова енцефалопатія. У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тiazидних та тiazидоподібних діуретиків, особливо у разі дисбалансу електролітів, може спричинити виникнення печінкової енцефалопатії, яка може прогресувати до коми. У такому випадку застосування діуретиків слід негайно припинити.

Фотосенсибілізація. Повідомлялося про випадки реакцій фотосенсибілізації у пацієнтів, що приймали тiazидні та тiazидоподібні діуретики (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення таких реакцій лікування діуретиками рекомендовано припинити. За необхідності відновлення прийому діуретиків слід захистити вразливі ділянки від сонця або джерел штучного ультрафіолету.

Функція нирок. Пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Пацієнтам з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) протипоказана терапія препаратом ТРИ-АЛІТЕР®, що містить комбінацію периндоприлу/індапаміду в дозах 8 мг/2,5 мг (тобто ТРИ-

АЛІТЕР® 8 мг/2,5 мг/5 мг та 8 мг/2,5 мг/10 мг). Якщо у деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без наявних ознак ураження нирок результати лабораторних досліджень крові демонструють ознаки функціональної ниркової недостатності, лікування препаратом необхідно припинити; можливе відновлення лікування у меншій дозі або лише однією з його складових. Таким пацієнтам необхідно проводити частий контроль калію та креатиніну: через 2 тижні від початку лікування та згодом кожні два місяці у період терапевтичної стабілізації. Випадки виникнення ниркової недостатності спостерігалися переважно у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або порушенням функції нирок, включаючи стеноз ниркової артерії.

Цю комбінацію не рекомендується застосовувати пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки.

Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (у разі серцевої недостатності, дефіциту води та електролітів тощо): значна стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи спостерігалася переважно у зв'язку з периндоприлом під час чітко вираженого дефіциту води та електролітів (сувора безсольова дієта або тривале лікування діуретиками), у пацієнтів з початково низьким артеріальним тиском, у разі стенозу ниркових артерій, застійної серцевої недостатності або у пацієнтів з цирозом печінки з набряками та асцитом.

Блокування цієї системи інгібітором АПФ, особливо під час першого прийому та протягом перших двох тижнів лікування, може спричинити різке зниження артеріального тиску та/або підвищення рівня креатиніну у плазмі крові, що демонструє наявність функціональної ниркової недостатності. Іноді це може мати гострий початок та дуже рідко з'являтися будь-коли. У таких випадках лікування слід розпочинати з більш низької дози з поступовим її підвищенням. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями значне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики демонструють найбільшу ефективність, якщо немає порушень функції нирок або порушення є незначними (рівень креатиніну приблизно нижче 25 мг/л, тобто 220 μ моль/л, у дорослих).

У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну плазми крові має відповідати віку, масі тіла та статі. Гіповолемія, спричинена втратою води та натрію внаслідок прийому діуретиків на початку лікування, призводить до зниження гломерулярної фільтрації. Внаслідок цього можливе підвищення рівня сечовини та креатиніну у крові. Така транзиторна функціональна ниркова недостатність не має негативних наслідків у пацієнтів з нормальною функцією нирок, але може посилити раніше існуюче порушення функції нирок.

Пацієнтам із нирковою недостатністю можна застосовувати амлодипін у звичайних дозах. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушень функцій нирок.

Дослідження застосування фіксованої комбінації ТРИ-АЛІТЕР® пацієнтам з нирковою дисфункцією не проводилися. Для пацієнтів з порушенням функції нирок дозування фіксованої комбінації ТРИ-АЛІТЕР® має відповідати окремо підібраним дозам монокомпонентів.

Гіпотензія, дефіцит води та електролітів. Існує ризик раптового зниження артеріального тиску у пацієнтів з існуючим дефіцитом натрію (зокрема у пацієнтів зі стенозом ниркових артерій). Тому необхідний систематичний мониторінг щодо клінічних ознак дефіциту води та електролітів, що може виникнути на тлі інтеркурентного блювання або діареї. У таких пацієнтів необхідно регулярно контролювати рівень електролітів у сироватці крові.

При виникненні вираженої гіпотензії може бути потрібне внутрішньовенне введення ізотонічного розчину хлориду натрію. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого прийому препарату. Після відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) та нормалізації артеріального тиску лікування може бути розпочате з нижчої дози або одним із компонентів препарату.

Спочатку зниження концентрації натрію може бути безсимптомним, тому дуже важливо регулярно проводити лабораторний моніторинг цього показника. Більш частий контроль необхідний для пацієнтів літнього віку та пацієнтів із цирозом печінки (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»).

Будь-яке лікування діуретиками може спричинити гіпонатріємію, іноді з дуже серйозними наслідками. Гіпонатріємія у поєднанні з гіповолемією може призвести до дегідратації та ортостатичної артеріальної гіпотензії. Супутня втрата іонів хлору може призвести до вторинного компенсаторного метаболічного алкалозу; частота та вираженість цього ефекту незначні.

Рівень калію. Лікування комбінацією індапаміду з периндоприлом та амлодипіном не виключає ймовірності виникнення гіпокаліємії, зокрема у пацієнтів із цукровим діабетом або нирковою недостатністю. Як і при застосуванні будь-якого антигіпертензивного препарату разом із діуретиком, слід регулярно проводити моніторинг рівня калію плазми крові.

У деяких пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, відзначалося підвищення концентрації калію у плазмі крові. Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки пригнічують вивільнення альдостерону. У пацієнтів з нормальною функцією нирок цей ефект зазвичай незначний. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік понад 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, триамтерену або амілориду), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм; прийом інших препаратів, які викликають підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад гепарину, ко-тримоксазолу, також відомого як триметоприм/сульфаметоксазол), і особливо антагоністів альдостерону або блокаторів рецепторів ангіотензину. Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм також може призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозних, іноді летальних, аритмій. Пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ, слід з обережністю застосовувати калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину, а також слід проводити моніторинг рівня калію у сироватці крові та моніторинг функції нирок. Якщо одночасний прийом периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доцільним, їх слід застосовувати з обережністю, часто контролюючи рівень калію у сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Зниження рівня калію при гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Гіпокаліємія може спричинити м'язові розлади. Повідомлялось про виявлення випадків рабдоміолізу, переважно з супутньою тяжкою гіпокаліємією. Необхідно запобігати ризику виникнення зниженого рівня калію ($< 3,4$ ммоль/л) у пацієнтів з високим

ступенем ризику (пацієнти літнього віку та/або пацієнти, що недостатньо харчуються, незалежно від того приймають вони багато медикаментів чи ні, пацієнти з цирозом печінки, що супроводжується набряками та асцитом, пацієнти з ішемічною хворобою серця та пацієнти з серцевою недостатністю). У разі виникнення гіпокаліємії підвищуються кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик виникнення порушень ритму. Пацієнти, які мають подовжений інтервал QT вродженого або ятрогенного генезу, також належать до групи ризику. Гіпокаліємія, як і брадикардія, можуть сприяти розвитку тяжких порушень серцевого ритму, в тому числі пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», яка може бути летальною.

У всіх цих випадках необхідний більш частий контроль рівня калію у сироватці крові. Перше визначення цього показника слід зробити протягом першого тижня лікування.

У разі зниження рівня калію у сироватці крові необхідна його корекція. Гіпокаліємія, виявлена у зв'язку з низькою концентрацією магнію в сироватці крові, може бути рефрактерною до лікування, якщо не проводиться корекція рівня магнію в сироватці крові.

Рівень кальцію. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію із сечею та призводити до незначного та тимчасового підвищення рівня кальцію у плазмі. Значно підвищені рівні кальцію можуть бути наслідком попередньо не діагностованого гіперпаратиреоїдизму. У таких випадках лікування слід припинити до обстеження функції паратиреоїдних залоз (див. розділ «Побічні реакції»).

Магній у плазмі крові. Було показано, що тіазиди та споріднені діуретики, включаючи індапамід, збільшують екскрецію магнію з сечею, що може спричинити гіпомagneмію (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Реноваскулярна гіпертензія. Лікуванням реноваскулярної гіпертензії є реваскуляризація. Однак для пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією, які чекають на операцію, або у разі неможливості такої операції, можуть бути корисними інгібітори АПФ.

Якщо ТРИ-АЛІТЕР® призначений пацієнтам з діагностованим стенозом ниркової артерії або підозрою на нього, терапію необхідно розпочинати в умовах стаціонару з низьких доз та контролюючи функцію нирок та рівень калію. У деяких пацієнтів спостерігався розвиток функціональної ниркової недостатності, яка була оборотною після відміни лікування.

Кашель. Повідомлялося про виникнення сухого кашлю на тлі лікування інгібіторами АПФ. Цей кашель є тривалим і припиняється після відміни препарату. При виникненні цього симптому слід брати до уваги ятрогенну етіологію кашлю. Якщо призначенню інгібітору АПФ все ще надається перевага, то можна розглянути питання про продовження терапії.

Атеросклероз. Ризик виникнення гіпотензії є у всіх пацієнтів, але з особливою обережністю слід призначати периндоприл пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з недостатністю церебрального кровообігу. У таких випадках лікування слід починати з низької дози.

Гіпертонічний криз. Безпека та ефективність застосування амлодипіну пацієнтам у стані гіпертонічного кризу не вивчалися.

Серцева недостатність/серцева недостатність тяжкого ступеня. Пацієнтам із серцевою недостатністю амлодипін слід призначати з обережністю. У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (III, IV клас за функціональною класифікацією Нью-Йоркської асоціації

кардіологів хронічної серцевої недостатності – НУНА) частота випадків розвитку ангіоневротичного набряку легень при застосуванні амлодипіну була вищою порівняно із плацебо. Блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, необхідно призначати з обережністю пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, тому що вони підвищують ризик виникнення кардіоваскулярних подій та летального наслідку.

У пацієнтів з серцевою недостатністю тяжкого ступеня (IV ступінь) лікування необхідно розпочинати під наглядом лікаря зі зниженої початкової дози. Лікування β-блокаторами у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коронарною недостатністю не слід припиняти: інгібітор АПФ додають до β-блокатора.

Стеноз аортального або мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія. Необхідно з обережністю призначати інгібітори АПФ пацієнтам з обструкцією виходу з лівого шлуночка.

Пацієнти з цукровим діабетом. У пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом (через тенденцію до спонтанного підвищення рівня калію) лікування слід розпочинати під медичним наглядом зі зниженої початкової дози.

У хворих на цукровий діабет, які приймають пероральні цукрознижувальні засоби або отримують інсулін, слід ретельно контролювати рівень глюкози у крові, особливо протягом першого місяця терапії інгібітором АПФ.

У хворих на цукровий діабет важливо контролювати рівень глюкози у крові, зокрема коли рівень калію знижений.

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

Хірургічне втручання/анестезія. Інгібітори АПФ можуть викликати гіпотензію при проведенні анестезії, особливо під час застосування анестетика, який призводить до зниження артеріального тиску. Тому при лікуванні інгібіторами АПФ тривалої дії, такими як периндоприл, препарат рекомендовано по можливості відмінити за одну добу до хірургічного втручання.

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

У пацієнтів із порушенням функції печінки спостерігаються подовжений період напіввиведення амлодипіну та більш високе значення AUC; рекомендацій щодо дозування немає. Лікування амлодипіном необхідно розпочинати з найнижчих доз, дотримуючись обережності на початку терапії та під час підвищення доз. Пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня можуть бути потрібні поступовий підбір доз та ретельний моніторинг.

Дослідження застосування фіксованої комбінації ТРИ-АПІТЕР® пацієнтам з дисфункцією печінки не проводилися. Оскільки відомо про ефект окремих компонентів фіксованої комбінації

ТРИ-АЛІТЕР[®], препарат протипоказаний пацієнтам з порушенням функції печінки важкого ступеня та має застосовуватися з обережністю при порушеннях функції печінки легкого та помірного ступеня.

Сечова кислота. У пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти може спостерігатися тенденція до збільшення кількості нападів подагри.

Пацієнти літнього віку. Перед початком лікування слід перевірити функцію нирок та рівень калію. Для зниження ризику виникнення раптової гіпотензії, особливо за наявності дефіциту води або електролітів, початкову дозу коригують залежно від відповіді артеріального тиску на лікування. Підвищувати дози пацієнтам літнього віку слід з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та розділ «Фармакокінетика»).

Допоміжні речовини. Рівень натрію. ТРИ-АЛІТЕР[®] містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто майже «вільний від натрію».

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія (короткозорість) та вторинна закритокутова глаукома. Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонамідів можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в очі і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарського засобу. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно застосовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Спортсмени. Спортсменам слід звернути увагу на те, що цей лікарський засіб містить діючу речовину, яка може давати позитивний результат аналізу антидопінгового тесту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. ТРИ-АЛІТЕР[®] протипоказаний під час вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Периндоприл. Застосування інгібіторів АПФ протипоказане під час вагітності. Епідеміологічні дані щодо ризику виникнення тератогенного ефекту внаслідок прийому інгібіторів АПФ під час I триместру вагітності неостаточні, тому незначного підвищення ризику не можна виключати. Лікарський засіб протипоказаний вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо продовження лікування інгібіторами АПФ вважається обов'язковим, пацієнок, які планують вагітність, необхідно перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, що мають підтверджені дані щодо безпеки при застосуванні у період вагітності. Якщо під час лікування інгібітором АПФ підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим альтернативним лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Відомо, що прийом інгібіторів АПФ під час II та III триместрів вагітності призводить до фетотоксичності (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення формування кісткової тканини черепа) та неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо жінка приймала інгібітори АПФ з II триместру вагітності, дитині рекомендовано провести

ультразвукове дослідження функції нирок та кісток черепа. За новонародженими, чиї матері у період вагітності приймали інгібітори АПФ, слід ретельно спостерігати для своєчасного вивлення і корекції артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Індапамід. Дані щодо застосування індапаміду під час вагітності обмежені (менше 300 випадків). При тривалому застосуванні тіазидного діуретика під час III триместру вагітності ймовірно зниження об'єму циркулюючої крові та матково-плацентарного кровонаповнення, що може спричинити фетоплацентарну ішемію і затримку розвитку плода. Крім того, зрідка у новонароджених спостерігалися гіпоглікемія та тромбоцитопенія. Дослідження на тваринах не виявили прямого або непрямого токсичного впливу на репродуктивну функцію.

Амлодипін. Безпеку застосування амлодипіну для вагітних жінок не встановлено. У дослідженнях на тваринах токсичний вплив на репродуктивну функцію виявлений під час введення високих доз.

Годування груддю. ТРИ-АЛІТЕР® не рекомендований під час годування груддю.

Периндоприл. Застосування периндоприлу у період годування груддю не рекомендоване у зв'язку з відсутністю даних. Зокрема, у період годування груддю новонародженого або недоношеного немовляти слід призначити альтернативне лікування з підтвердженим профілем безпеки протягом годування груддю.

Індапамід. Наявної інформації щодо проникнення індапаміду/метаболітів у грудне молоко недостатньо. Можуть розвинутися гіперчутливість до похідних сульфонамідів та гіпокаліємія. Ризик для новонароджених/немовлят не може бути виключений.

Індапамід належить до тіазидоподібних діуретиків, застосування яких під час годування груддю асоціювалося зі зменшенням та пригніченням лактації.

Амлодипін. Амлодипін проникає у грудне молоко. Частка вихідної дози, прийнятої матір'ю, яку отримує немовля, оцінювалася як міжквартильний розмах 3–7 % з максимумом 15%. Вплив амлодипіну на немовлят невідомий.

Фертильність. *Периндоприл та індапамід.* Дослідження репродуктивної токсичності не виявили впливу на фертильність самок та самців тварин. Впливу на фертильність людини не очікується.

Амлодипін. Повідомлялося про оборотні біохімічні зміни у головці сперматозоїда у деяких пацієнтів, які лікувалися блокаторами кальцієвих каналів. Клінічних даних щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність недостатньо. Відомо, що при проведенні дослідження на тваринах було виявлено негативний вплив препарату на фертильність самців.

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

Дослідження щодо впливу препарату ТРИ-АЛІТЕР® на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами не проводилися.

Периндоприл та індапамід не впливають на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Але у деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску.

Амлодипін може виявляти незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Можливе порушення реакції у разі виникнення у пацієнта запаморочення, головного болю, слабкості, стомлюваності або нудоти. Внаслідок цього може погіршитися здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими автоматизованими системами. Рекомендовано бути обережними, особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

1 таблетка препарату ТРИ-АЛІТЕР® на добу одноразово, бажано вранці перед їжею.

Застосування фіксованої комбінації не передбачене для початкової терапії.

У разі необхідності дозу фіксованої комбінації ТРИ-АЛІТЕР® можна змінити або може бути рекомендований індивідуальний підбір доз окремо за кожним компонентом.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

При нирковій недостатності тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Пацієнтам з нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну – 30–60 мл/хв) призначення препарату ТРИ-АЛІТЕР® у дозах 8 мг/2,5 мг/5 мг та 8 мг/2,5 мг/10 мг протипоказане. Звичайне медичне спостереження має включати частий контроль рівня креатиніну та калію крові.

Пацієнти літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід враховувати, що виведення периндоприлату у пацієнтів літнього віку знижується (див. розділ «Фармакокінетика»). Призначення препарату ТРИ-АЛІТЕР® пацієнтам літнього віку можливе з урахуванням функції нирок (див. розділ «Протипоказання»).

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

Пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки лікування препаратом ТРИ-АЛІТЕР® протипоказане. ТРИ-АЛІТЕР® слід призначати з обережністю пацієнтам з легким та помірним порушенням функції печінки у зв'язку з відсутністю рекомендацій щодо дозування амлодипіну.

Діти.

Дані щодо безпеки та ефективності призначення препарату ТРИ-АЛІТЕР® дітям відсутні, тому його не слід застосовувати у цій віковій групі.

Передозування.

Дані щодо передозування препарату ТРИ-АЛІТЕР® відсутні.

Для комбінації периндоприл/індапамід найчастішою небажаною реакцією у разі передозування є артеріальна гіпотензія, яка іноді може супроводжуватися нудотою, блюванням, судомами,

запамороченням, сонливістю, сплутаністю свідомості, олігурією, яка може прогресувати до анурії (внаслідок гіповолемії). Можуть виникати порушення водно-електролітного балансу (зниження рівня натрію та калію у сироватці крові).

Заходи першої допомоги включають швидке виведення препарату з організму: промивання шлунка та/або призначення активованого вугілля, а потім відновлення водно-електролітного балансу в умовах стаціонару, доки ці показники не повернуться у межі норми.

У разі виникнення значної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтального положення з низьким узголів'ям. За необхідності вводять ізотонічний розчин натрію хлориду внутрішньовенно або використовують будь-який інший спосіб відновлення об'єму крові.

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

Дані щодо свідомого передозування амлодипіном у людей обмежені.

З огляду на наявні дані можна припустити, що прийом дуже великих доз призведе до надмірної периферичної вазодилатації та рефлексорної тахікардії. Повідомлялося про виражену, імовірно, тривалу системну гіпотензію та шок з летальним наслідком.

Рідко повідомлялося про некардіогенний набряк легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (через 24-48 годин після застосування) і потребувати штучної вентиляції легень. Ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду можуть бути провокуючими факторами.

Клінічно виражена гіпотензія, викликана передозуванням амлодипіну, потребує активної кардіоваскулярної допомоги, зокрема частого контролю функції серця та респіраторної функції, надання пацієнту горизонтального положення з припіднятими нижніми кінцівками, а також моніторингу об'єму циркулюючої крові та сечовиділення.

Призначення вазоконстриктора може бути корисним для відновлення тону судин та артеріального тиску, якщо відсутні протипоказання. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може допомогти усунути наслідки блокади кальцієвих каналів.

У деяких випадках промивання шлунка є доцільним. Дослідження за участю здорових добровольців продемонструвало, що внаслідок застосування активованого вугілля через 2 години після прийому 10 мг амлодипіну знижується швидкість абсорбції амлодипіну в організмі. Оскільки амлодипін має високий рівень зв'язування з білками крові, гемодіаліз визнаний неефективним.

Побічні реакції.

Найбільш частими побічними реакціями, які спостерігалися під час застосування периндоприлу, індапаміду та амлодипіну окремо, є: гіпокаліємія, запаморочення, головний біль, парестезії, сонливість, дисгевзія, порушення зору, диплопія, дзвін у вухах, вертиго, пальпітація, припливи, артеріальна гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми), кашель, задишка, розлади з боку шлунково-кишкового тракту (біль у животі, запор, діарея, диспепсія, нудота, блювання, зміна ритму дефекації), свербіж, шкірні висипання, макулопапульозний висип, спазми м'язів, набряк щиколоток, астенія, набряк та втома.

Під час лікування периндоприлом, індапамідом або амлодипіном спостерігалися

нижчезазначені побічні реакції, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не може бути визначена за наявною інформацією).

Інфекції та інвазії. Риніт: *периндоприл* – дуже рідко, *амлодипін* – нечасто.

З боку ендокринної системи. Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ): *периндоприл* – рідко.

З боку кровоносної та лімфатичної систем. Еозинофілія: *периндоприл* – нечасто*; агранулоцитоз: *периндоприл* та *індапамід* – дуже рідко; апластична анемія: *індапамід* – дуже рідко; панцитопенія: *периндоприл* – дуже рідко; лейкопенія: *периндоприл*, *індапамід*, *амлодипін* – дуже рідко; нейтропенія: *периндоприл* – дуже рідко; гемолітична анемія: *периндоприл*, *індапамід* – дуже рідко; тромбоцитопенія: *периндоприл*, *індапамід*, *амлодипін* – дуже рідко.

З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості: *амлодипін* – дуже рідко, *індапамід* – нечасто.

З боку метаболізму та обміну речовин. Гіпокаліємія: *індапамід* – часто, гіпоглікемія: *периндоприл* – нечасто*; гіперкаліємія, яка зникає після відміни препарату: *периндоприл* – нечасто*; гіпонатріємія: *периндоприл* – нечасто*, *індапамід* – нечасто; гіпохлоремія: *індапамід* – рідко; гіпомагніємія: *індапамід* – рідко; гіперглікемія: *амлодипін* – дуже рідко; гіперкальціємія: *індапамід* – дуже рідко.

З боку психіки. Безсоння: *амлодипін* – нечасто; зміни настрою (включаючи тривогу): *амлодипін*, *периндоприл* – нечасто; депресія: *амлодипін* – нечасто, *периндоприл* – нечасто*; порушення сну: *периндоприл* – нечасто; сплутаність свідомості: *периндоприл* – дуже рідко, *амлодипін* – рідко.

З боку нервової системи. Запаморочення: *периндоприл* та *амлодипін* – часто; головний біль: *периндоприл* та *амлодипін* – часто, *індапамід* – рідко; парестезія: *периндоприл* – часто, *індапамід* – рідко, *амлодипін* – нечасто; сонливість: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – часто; гіпестезія: *амлодипін* – нечасто; дисгевзія: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; тремор: *амлодипін* – нечасто; непритомність: *периндоприл* – нечасто*, *індапамід* – частота невідома, *амлодипін* – нечасто;

гіпертонія: *амлодипін* – дуже рідко; периферична нейропатія: *амлодипін* – дуже рідко; екстрапірамідні розлади (екстрапірамідний синдром): *амлодипін* – частота невідома; інсульт, потенційно внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ступеня ризику: *периндоприл* – дуже рідко; у разі печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії: *індапамід* – частота невідома.

З боку органів зору. Порушення зору: *периндоприл* та *амлодипін* – часто, *індапамід* – частота невідома; гостра закритокутова глаукома: *індапамід* – частота невідома; хоріоїдальний випіт: *індапамід* – частота невідома; диплопія: *амлодипін* – часто; міопія: *індапамід* – частота невідома; нечіткість зору: *індапамід* – частота невідома.

З боку органів слуху та лабіринту вуха. Дзвін у вухах: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; вертиго: *периндоприл* – часто, *індапамід* – рідко.

З боку серця. Пальпітація: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – часто; тахікардія:

периндоприл – нечасто*; стенокардія: *периндоприл* – дуже рідко; аритмія (в тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь): *периндоприл та індапамід* – дуже рідко, *амлодипін* – нечасто; інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з високим ступенем ризику: *периндоприл та амлодипін* – дуже рідко; пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (*torsade de pointes*), яка може бути потенційно летальною: *індапамід* – частота невідома.

З боку судинної системи. Припливи жару: *амлодипін* – часто, *периндоприл* – рідко*; гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми): *периндоприл* – часто, *індапамід* – дуже рідко, *амлодипін* – нечасто; васкуліт: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – дуже рідко; феномен Рейно: *периндоприл* – частота невідома.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння. Кашель: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; задишка: *периндоприл та амлодипін* – часто; бронхоспазм: *периндоприл* – нечасто; еозинофільна пневмонія: *периндоприл* – дуже рідко.

З боку травної системи. Абдомінальний біль: *периндоприл та амлодипін* – часто; запор: *периндоприл та амлодипін* – часто, *індапамід* – рідко; діарея: *периндоприл та амлодипін* – часто; диспепсія: *периндоприл та амлодипін* – часто; нудота: *периндоприл та амлодипін* – часто, *індапамід* – рідко; блювання: *периндоприл* – часто, *індапамід та амлодипін* – нечасто; сухість у роті: *периндоприл та амлодипін* – нечасто, *індапамід* – рідко; зміна ритму дефекації: *амлодипін* – часто; гіперплазія ясен: *амлодипін* – дуже рідко; панкреатит: *периндоприл, індапамід та амлодипін* – дуже рідко; гастрит: *амлодипін* – дуже рідко.

З боку гепатобіліарної системи. Гепатит: *периндоприл та амлодипін* – дуже рідко, *індапамід* – частота невідома; жовтяниця: *амлодипін* – дуже рідко; порушення функції печінки: *індапамід* – дуже рідко.

З боку шкіри та підшкірної тканини. Свербіж: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; висип: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; макулопапульозні висипання: *індапамід* – часто; кропив'янка: *периндоприл та амлодипін* – нечасто, *індапамід* – дуже рідко; ангіоневротичний набряк: *периндоприл* – нечасто, *індапамід та амлодипін* – дуже рідко; алопеція: *амлодипін* – нечасто; пурпура: *індапамід та амлодипін* – нечасто; знебарвлення шкіри: *амлодипін* – нечасто; гіпергідроз: *периндоприл та амлодипін* – нечасто; екзантема: *амлодипін* – нечасто; реакція фотосенсибілізації: *периндоприл* – нечасто*, *індапамід* – частота невідома, *амлодипін* – дуже рідко; посилення симптомів псоріазу: *периндоприл* – рідко; пемфігоїд: *периндоприл* – нечасто*; мультиформна еритема: *периндоприл та амлодипін* – дуже рідко; синдром Стівенса – Джонсона: *індапамід та амлодипін* – дуже рідко; ексfolіативний дерматит: *амлодипін* – дуже рідко; токсичний епідермальний некроліз: *індапамід* – дуже рідко, *амлодипін* – частота невідома; набряк Квінке: *амлодипін* – дуже рідко.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини. Спазми у м'язах: *периндоприл та амлодипін* – часто, *індапамід* – частота невідома; набряк щиколоток: *амлодипін* – часто; артралгія: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – нечасто; м'язова слабкість: *індапамід* – частота невідома; міалгія: *периндоприл* – нечасто*, *індапамід* – частота невідома, *амлодипін* – нечасто;

рабдоміоліз: *індапамід* – частота невідома; біль у спині: *амлодипін* – нечасто; можливе посилення прояву наявного системного червоного вовчака: *індапамід* – частота невідома.

З боку нирок та системи сечовиділення. Порушення сечовипускання: *амлодипін* – нечасто; ніктурія: *амлодипін* – нечасто; полакіурія: *амлодипін* – нечасто; анурія/олігурія: *периндоприл* – рідко*; гостра ниркова недостатність: *периндоприл* – рідко; ниркова недостатність: *периндоприл* – нечасто, *індапамід* – дуже рідко.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз. Еректильна дисфункція: *периндоприл* та *амлодипін* – нечасто, *індапамід* – нечасто; гінекомастія: *амлодипін* – нечасто.

Загальні розлади. Астенія: *периндоприл* та *амлодипін* – часто; підвищена втомлюваність: *індапамід* – рідко, *амлодипін* – часто; набряк: *амлодипін* – дуже часто; біль у грудній клітці: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – нечасто; біль: *амлодипін* – нечасто; нездужання: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – нечасто; периферичні набряки: *периндоприл* – нечасто*; гіпертермія: *периндоприл* – нечасто*.

Дослідження. Збільшення маси тіла: *амлодипін* – нечасто; зменшення маси тіла: *амлодипін* – нечасто; підвищення рівня сечовини в крові: *периндоприл* – нечасто*; підвищення рівня креатиніну в крові: *периндоприл* – нечасто*; підвищення рівня білірубину у крові: *периндоприл* – рідко; підвищення рівня печінкових ферментів: *периндоприл* – рідко, *індапамід* – частота невідома, *амлодипін* – дуже рідко; зниження рівня гемоглобіну та гематокриту: *периндоприл* – дуже рідко; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі: *індапамід* – частота невідома; підвищення рівня глюкози крові: *індапамід* – частота невідома; підвищення рівня сечової кислоти в крові: *індапамід* – частота невідома.

Ушкодження, отруєння та ускладнення при прийомі. Падіння: *периндоприл* – нечасто*._

*Частота побічних реакцій, виявлених за допомогою спонтанних повідомлень, розрахована за даними клінічних досліджень.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період лікарського засобу є важливим. Це дає змогу вести безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні препарату. Спеціалісти в галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через національну систему повідомлень про будь-які випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 30 таблеток (10×3) у блістерах 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, 5

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

Заявник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

Місцезнаходження заявника.

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

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