

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**АЛІТЕР**

**(ALITER)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* периндоприл (perindopril);

1 таблетка містить 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну, що еквівалентно 3,338 мг периндоприлу,

або 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну, що еквівалентно 6,676 мг периндоприлу;

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

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

## **Фармакотерапевтична група.**

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), монокомпонентні.

Периндоприл. Код АТХ С09А А04.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Периндоприл – інгібітор ферменту, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (АПФ). Перетворювальний фермент, або кіназа, – це є екзопептидаза, яка робить можливим перетворення ангіотензину I у судинозвужувальний ангіотензин II, а також спричиняє розпад вазодилататора брадикініну до неактивного гептапептиду. Інгібування АПФ призводить до зменшення концентрації ангіотензину II у плазмі крові, що підвищує активність реніну у плазмі крові (за рахунок пригнічення негативного зворотного зв'язку на вивільнення реніну) та знижує секрецію альдостерону. Оскільки АПФ інактивує брадикінін, інгібування АПФ також призводить до підвищення активності циркулюючої та місцевої калікреїнкінінової системи (і

таким чином також призводить до активації системи простагландинів). Цей механізм дії зумовлює зниження артеріального тиску інгібіторами АПФ і частково відповідає за появу деяких побічних ефектів (наприклад, кашлю).

Периндоприлу терт-бутиламін діє через свій активний метаболіт – периндоприлат. Інші ж метаболіти не демонструють активності в інгібуванні АПФ в експериментальних умовах.

### Артеріальна гіпертензія.

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

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

Зазвичай, збільшується і нирковий кровотік, у той час як швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) зазвичай не змінюється.

Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4–6 годин після одноразового прийому лікарського засобу та зберігається щонайменше 24 години: співвідношення Т/Р (корито/пік – мінімальна ефективність/максимальна ефективність упродовж доби) периндоприлу становить 87–100 %.

Артеріальний тиск знижується швидко. У пацієнтів, у яких спостерігався ефект після застосування лікарського засобу, нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця та зберігається без виникнення тахіфілаксії.

У разі припинення застосування периндоприлу ефект відміни не виникає.

Периндоприл зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

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

Додаткова терапія з тіазидним діуретиком виявляє синергічний ефект. Комбінація інгібітора АПФ та тіазидного діуретика також зменшує ризик гіпокаліємії, спричиненої діуретиком.

### Серцева недостатність.

Периндоприлу терт-бутиламін зменшує роботу серця шляхом зменшення перед- та післянавантаження на серце.

Дослідження за участю пацієнтів із серцевою недостатністю продемонстрували:

- зменшення тиску наповнення правого та лівого шлуночків;
- зниження системного периферичного опору;
- збільшення серцевого індексу та покращання серцевого викиду;

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

#### Пацієнти з цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі.

Мультицентрове інтернаціональне подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження PROGRESS визначило переваги 4-річного лікування периндоприлом (як монотерапія або у комбінації з індапамідом) щодо запобігання повторному інсульту у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі.

Первинною кінцевою точкою був інсульт.

Після 2 тижнів (періоду run-in) прийому периндоприлу терт-бутиламін у дозі 2 мг 1 раз на добу та наступних 2 тижнів прийому у дозі 4 мг 1 раз на добу, 6105 пацієнтів було рандомізовано на дві групи: в одній групі пацієнти приймали плацебо (n=3054), а в іншій периндоприл терт-бутиламін 4 мг як монотерапію або в комбінації з індапамідом (n=3051). Індапамід додавали пацієнтам, які мали показання до призначення діуретика та не мали протипоказань до його призначення.

Ця терапія призначалась додатково до традиційного лікування інсульту та/або артеріальної гіпертензії, або будь-яких інших патологічних станів.

Усі пацієнти, які брали участь у дослідженні, мали цереброваскулярні захворювання в анамнезі (інсульт або транзиторна ішемічна атака) протягом останніх 5 років. Артеріальний тиск не був критерієм для включення у дослідження: 2916 пацієнтів були з артеріальною гіпертензією, у 3189 пацієнтів був нормальний артеріальний тиск.

Після 3,9 року (у середньому) спостереження артеріальний тиск (систоличний/діастолічний) зменшився у середньому на 9,0/4,0 мм рт. ст. та ризик повторних інсультів (як ішемічних так і геморагічних) достовірно зменшився на 28 % (95 % CI [17;38],  $p < 0,0001$ ) порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (10,1 % порівняно з 13,8 %).

#### Також спостерігалось достовірне зниження ризику виникнення:

- летального або інвалідизуючого інсульту (4 % порівняно з 5,9 %, що відповідає зниженню ризику на 33 %);
- загальної кількості значних кардіоваскулярних подій, які складаються з кардіоваскулярної смерті, нелетального інфаркту міокарда та нелетального інсульту (15 % порівняно з 19,8 %, що відповідає зниженню ризику на 26 %);
- деменції, що виникає внаслідок інсульту (1,4 % порівняно з 2,1 %, що відповідає зниженню ризику на 34 %), та тяжких порушень когнітивної функції, що виникають унаслідок інсульту (1,6 % порівняно з 2,8 %, що відповідає зниженню ризику на 45 %);
- значних коронарних подій, включаючи нелетальний інфаркт міокарда або летальний наслідок, що відбувся внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС) (3,8 % порівняно з 5 %, що відповідає зниженню ризику на 26 %).

Ці терапевтичні переваги спостерігались у пацієнтів незалежно від наявності/відсутності артеріальної гіпертензії, незалежно від віку, статі, типу інсульту або наявності цукрового

діабету. Результати дослідження PROGRESS показали, що після 5-річного лікування можна уникнути виникнення одного інсульту серед кожних 23 пацієнтів та одного серйозного кардіоваскулярного ускладнення серед кожних 18 пацієнтів.

### Пацієнти зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС)

EUROPA - це міжнародне мультицентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження, яке тривало 4 роки. 12218 пацієнтів віком від 18 років були рандомізовані на групи: 6110 пацієнтів приймали 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 6108 пацієнтів приймали плацебо. У дослідженні брали участь пацієнти з підтвердженою ІХС та без клінічних симптомів серцевої недостатності. Загалом, 90 % пацієнтів перенесли в анамнезі інфаркт міокарда та/або операцію з реваскуляризації. Більшість пацієнтів у дослідженні отримувала периндоприл додатково до стандартної терапії: дезагрегантів, гіполіпідемічних лікарських засобів та  $\beta$ -блокаторів.

Основним критерієм ефективності було встановлено сукупну оцінку виникнення серцево-судинної летальності, нелетального інфаркту міокарда та/або зупинки серця з подальшим успішним запуском. Застосування периндоприлу в дозі 8 мг один раз на добу призвело до достовірного абсолютного зменшення показника первинної кінцевої точки дослідження на 1,9 % (зменшення відносного ризику на 20 %, 95 % СІ [9,4; 28,6] -  $p < 0,001$ ).

У пацієнтів з інфарктом міокарда та/або реваскуляризацією в анамнезі спостерігалось абсолютне зниження на 2,2 % показника первинної кінцевої точки, що відповідає зниженню відносного ризику на 22,4 % (95 % СІ [12,0; 31,6] -  $p < 0,001$ ) порівняно з плацебо.

### Застосування дітям.

Безпеку та ефективність застосування периндоприлу у дітей та підлітків віком до 18 років встановлено не було.

У відкритому клінічному дослідженні без груп порівняння 62 дітям віком від 2 до 15 років, у яких ШКФ становила  $> 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, призначали периндоприл у середній дозі 0,07 мг/кг. Дозу лікарського засобу підбирали індивідуально, підвищуючи до максимальної 0,135 мг/кг/добу залежно від профілю пацієнта та відповіді артеріального тиску на лікування. 59 пацієнтів брали участь у дослідженні протягом 3 місяців, 36 пацієнтів продовжили лікування як мінімум до 24 місяців (середня тривалість дослідження становила 44 місяці). Систолічний та діастолічний артеріальний тиск залишався стабільним (від моменту включення пацієнта у дослідження до останнього візиту) у пацієнтів, які попередньо лікувалися іншими антигіпертензивними лікарськими засобами та знижувався у пацієнтів, які попередньо не отримували лікування. Більше 75 % дітей мали систолічний та діастолічний артеріальний тиск нижче 95-го перцентиля під час їх останнього візиту у дослідженні. Профіль безпеки застосування у дітей відповідав відомому профілю безпеки периндоприлу.

### Фармакокінетика.

#### Абсорбція.

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

становить 1 годину.

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

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

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

#### Розподіл.

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

#### Виведення.

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

#### Особливі групи пацієнтів.

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

Діалізний кліренс периндоприлату – 70 мл/хв.

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

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

- Артеріальна гіпертензія.
- Серцева недостатність.
- Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями.
- Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документально

підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця.

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

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до периндоприлу або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, або до будь-якого іншого інгібітора АПФ;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням інгібітором АПФ (див. розділ «Особливості застосування»);
- ідіопатичний або спадковий ангіоневротичний набряк;
- одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом, або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- одночасне застосування із сакубітрилом/валсартаном; застосування лікарського засобу АЛПТЕР 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» та «Особливості застосування»);
- 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 одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з більш високою частотою побічних реакцій, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно із застосуванням одного лікарського засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

#### *Лікарські засоби, що підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку*

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки це підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану потрібно не

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

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

*Лікарські засоби що спричиняють гіперкаліємію.*

Рівень калію в сироватці крові зазвичай залишається в межах норми, але у деяких пацієнтів, які застосовують лікарський засіб АЛІТЕР, може виникнути гіперкаліємія. Деякі лікарські засоби або терапевтичні класи лікарських засобів можуть спричинити гіперкаліємію виникнення гіперкаліємії, а саме: аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, триамтерен або амлорид), інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гепарини, імуносупресори, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм та ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик, подібно до амлориду. Одночасний прийом вказаних лікарських засобів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії. Тому одночасне застосування лікарського засобу АЛІТЕР з вищезазначеними лікарськими засобами не рекомендовано. Якщо одночасне застосування цих речовин є необхідним, 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 у пацієнтів з порушеннями функції нирок ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності й летальності підвищується.

Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такими як високопроточні мембрани для діалізу або гемофільтрації (наприклад поліакрилові мембрани) та для аферезу ліпопротеїдів низької щільності з декстрансульфатом, що може призвести до підвищення ризику виникнення тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). У разі необхідності такого лікування, слід розглянути можливість використання діалізної мембрани іншого типу або застосування іншого класу антигіпертензивних лікарських засобів.

*Одночасне застосування не рекомендоване (див. розділ «Особливості застосування»).*

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

Одночасне застосування інгібітора АПФ та блокатора рецепторів ангіотензину

За даними літератури відомо, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або з цукровим діабетом з ураженням органів-мішеней одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією лікарськими засобами, що впливають на РААС. Застосування подвійної блокади (тобто комбінація інгібітора АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) можливе тільки в окремих випадках за умови ретельного контролю функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

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

Калійзберігаючі діуретики (наприклад триамтерен, амilorид та інші), солі калію: виникнення гіперкаліємії (потенційно летальної), особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок (адитивний гіперкаліємічний ефект). Зазначені лікарські засоби 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. пункт «Одночасне застосування, яке потребує особливої уваги».

Літій. При застосуванні інгібіторів АПФ з лікарськими засобами літію повідомлялося про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та його токсичність. Не рекомендується застосовувати периндоприл з лікарськими засобами літію. У разі доведеної необхідності такого призначення обов'язково слід ретельно контролювати рівень літію у сироватці крові (див. пункт «Особливості застосування»).

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги.

*Протидіабетичні засоби (інсулін, гіпоглікемічні засоби для перорального застосування).*

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних засобів (інсулін, гіпоглікемічні засоби для перорального застосування) може посилити цукрознижувальний ефект із ризиком розвитку гіпоглікемії. Вірогідніше, що це явище може виникати в пацієнтів у перші тижні комбінованого лікування та у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Баклофен посилює антигіпертензивний ефект. Необхідно контролювати артеріальний тиск і, у разі необхідності, корегувати дозу антигіпертензивного засобу.

Діуретики. У пацієнтів, які приймають діуретики, та особливо у тих, у кого порушений водно-електролітний обмін, можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту може бути знижена шляхом відміни прийому діуретика, підвищення об'єму циркулюючої крові або споживання солі перед початком терапії периндоприлом, яку слід розпочинати з низької дози, поступово її підвищуючи. 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, поступово її підвищуючи. При *застійній серцевій недостатності на тлі прийому діуретика* прийом інгібітора 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 упевнитися у відсутності гіперкаліємії та порушення функції нирок. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг каліємії та креатинінемії щотижнево під час першого місяця лікування та щомісячно надалі.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи ацетилсаліцилову кислоту  $\geq 3$  г/добу. Можливе послаблення антигіпертензивного ефекту у разі одночасного застосування інгібіторів АПФ з такими НПЗЗ: ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори ЦОГ-2, неселективні НПЗЗ. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗЗ може призвести до збільшення ризику порушення функції нирок, у тому числі імовірності розвитку гострої ниркової недостатності, підвищення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок в анамнезі. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, зокрема пацієнтам літнього віку. Пацієнтам необхідно відновити водний баланс та надати рекомендації щодо контролю функції нирок після початку комбінованої терапії та при подальшому лікуванні.

*Одночасне застосування, що потребує уваги.*

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

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

Симпатоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

Золото: нітратоподібна реакція (симптоми: почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія) зустрічалася рідко у пацієнтів, які одночасно приймали інгібітори АПФ, включаючи периндоприл, та ін'єкційні лікарські засоби золота (натрію ауротіомалат).

### **Особливості застосування.**

Стабільна ішемічна хвороба серця. У випадку, якщо протягом першого місяця лікування периндоприлом відбувся епізод нестабільної стенокардії (будь-якої тяжкості), необхідно

ретельно зважити співвідношення ризик/користь перед тим як вирішувати питання про продовження терапії.

Артеріальна гіпотензія. Прийом інгібіторів АПФ може спричинити зниження артеріального тиску. Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігається рідше у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією та є більш вірогідною у пацієнтів з гіповолемією, у тих, хто приймає діуретики, знаходиться на дієті з обмеженням кількості солі, у пацієнтів на діалізі, у пацієнтів з діареєю або блюванням, або у пацієнтів із тяжкою ренін-залежною артеріальною гіпертензією (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігалась у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю, із супутньою нирковою недостатністю або без неї. Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії найбільш вірогідне у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають великі дози петльових діуретиків, мають гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Пацієнтами з підвищеним ризиком симптоматичної артеріальної гіпотензії на початку терапії та на етапі підбору доз повинні перебувати під ретельним наглядом лікаря (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Такі самі застереження стосуються пацієнтів з ІХС або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може спричинити виникнення інфаркту міокарда або інсульту.

При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтальне положення та у разі необхідності ввести внутрішньовенно 0,9 % (9 мг/мл) розчин натрію хлориду. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого застосування лікарських засобів, які зазвичай можна застосовувати без будь-яких перешкод після відновлення об'єму крові та підвищення артеріального тиску.

У деяких пацієнтів із застійною серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском периндоприлу терт-бутиламін може спричинити додаткове зниження системного артеріального тиску. Цей ефект є передбачуваним і зазвичай не потребує відміни лікарського засобу. Якщо артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, може з'явитися необхідність зниження дози або відміни лікарського засобу.

Стеноз аортального та мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія. Як і інші інгібітори АПФ, периндоприлу терт-бутиламін слід призначати з обережністю пацієнтам зі стенозом мітрального клапана або обструкцією виходу з лівого шлуночка (аортальний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія).

Порушення функції нирок.

У випадку ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) початкову дозу периндоприлу слід призначати відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а далі – залежно від відповіді пацієнта на лікування. Регулярний моніторинг калію та креатиніну є частиною звичайної медичної практики для таких пацієнтів (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, що виникає на початку застосування інгібіторів АПФ, може призвести до порушення функції нирок, у деяких

випадках – із виникненням гострої ниркової недостатності, яка зазвичай є оборотною.

У деяких пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки при застосуванні інгібіторів АПФ спостерігалось збільшення рівня сечовини крові та креатиніну в сироватці крові, які зазвичай поверталися до норми після припинення лікування. Це особливо стосується пацієнтів із нирковою недостатністю. При наявності супутньої реноваскулярної гіпертензії ризик виникнення тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності підвищується. Для таких пацієнтів лікування слід розпочинати під ретельним спостереженням лікаря з маленьких доз, обережно титруючи дози. Враховуючи вищесказане, лікування діуретиками може спричинити виникнення артеріальної гіпотензії, тому їх потрібно відмінити та проводити моніторинг функції нирок у перші тижні лікування периндоприлу терт-бутиламину.

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

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі. Повідомлялося про випадки виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час перебування на гемодіалізі з використанням високопроточних мембран. Таким пацієнтам слід застосовувати інший тип діалізних мембран або призначати антигіпертензивні засоби іншого класу.

Пацієнти після трансплантації нирки. Досвід щодо призначення периндоприлу терт-бутиламину пацієнтам після нещодавно перенесеної операції з трансплантації нирки відсутній.

#### Реноваскулярна гіпертензія.

У разі призначення інгібіторів АПФ пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки підвищується ризик виникнення артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності (див. розділ «Протипоказання»). Сприятливим фактором може бути лікування діуретиками. Втрата функції нирок може проявлятися мінімальними змінами у рівня креатиніну сироватки крові навіть у пацієнтів зі стенозом артерії однієї з нирок.

#### Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.

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

Ангіоневротичний набряк, пов'язаний із набряком гортані, може призвести до летального наслідку. У випадках, коли набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань, що

спричиняє обструкцію дихальних шляхів, необхідне термінове проведення невідкладної терапії, яка може включати введення адреналіну та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів. Пацієнту слід перебувати під ретельним медичним наглядом до повного зникнення симптомів та стабілізації його стану. Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не був пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, належать до групи підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку під час прийому інгібіторів АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку у пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ. У таких пацієнтів спостерігався абдомінальний біль (з нудотою або блюванням чи без них); у деяких випадках не спостерігалось попереднього ангіоневротичного набряку обличчя та рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз інтестинального ангіоневротичного набряку був встановлений під час комп'ютерної томографії черевної порожнини або ультразвукового дослідження, або під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітора АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. Інтестинальний ангіоневротичний набряк необхідно враховувати під час проведення диференційного діагнозу у пацієнтів з абдомінальним болем, які приймають інгібітори АПФ.

Одночасне застосування периндоприлу із 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» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад, із рацекадотрилом), інгібіторами mTOR (наприклад, із сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад, із 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) пацієнтів, які вже застосовують інгібітори АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Зрідка у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час проведення плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) з використанням декстрансульфату, виникали небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Розвитку анафілактоїдних реакцій можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припинити лікування інгібіторами АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час десенсибілізуючого лікування (наприклад, лікарські засоби, що містять бджолину отруту) можуть виникати анафілактоїдні реакції, які загрожують життю. Цих реакцій можна уникнути при тимчасовому припиненні застосування інгібіторів АПФ, але реакції можуть виникнути знову при необережному проведенні провокаційних проб.

Печінкова недостатність. Рідко застосування інгібіторів АПФ асоціювалося з виникненням синдрому, що розпочинається з холестатичної жовтяниці і прогресує до швидкоплинного некрозу печінки, інколи з летальним наслідком. Механізм цього синдрому неясний. Пацієнтам, у яких під час прийому інгібіторів АПФ розвинулася жовтяниця або спостерігається підвищення рівня печінкових ферментів, слід припинити прийом інгібітора АПФ та забезпечити відповідне медичне обстеження і лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія та анемія

Серед пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам із колагенозом, під час терапії імуносупресорами, алопуринолом або прокаїнамідом, або при поєднанні цих обтяжливих факторів, особливо якщо є порушення функції нирок. У деякого з таких пацієнтів визначався розвиток серйозних інфекційних захворювань, які в декількох випадках не відповідали на інтенсивну антибіотикотерапію. У разі застосування периндоприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Також пацієнти мають знати, що необхідно сповіщати про будь-який прояв інфекційного захворювання (біль у горлі, гарячку).

Расові особливості. Інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас. Периндоприл, як і інші інгібітори АПФ, менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси, ніж у осіб інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові пацієнтів з артеріальною гіпертензією у цієї популяції.

Кашель. Повідомлялося про виникнення кашлю на тлі терапії інгібіторами АПФ. За характеристиками кашель є непродуктивним, стійким та припиняється після відміни лікарського засобу. Кашель, спричинений прийомом інгібіторів АПФ, потрібно враховувати під час проведення диференційного діагнозу кашлю.

При хірургічному втручанні або під час проведення анестезії лікарськими засобами, що викликають артеріальну гіпотензію, периндоприл може блокувати вторинне утворення ангіотензину II у відповідь на компенсаторне вивільнення реніну. Лікарський засіб слід відмінити за один день до хірургічного втручання. Якщо розвинулася артеріальна гіпотензія і вважається, що вона спричинена саме цим механізмом, стан хворого можна нормалізувати, збільшивши об'єм циркулюючої крові.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ, у тому числі периндоприл, відзначалося збільшення рівня калію у сироватці 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, порушення функції нирок, вік (від 70 років), цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз, та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, еплеренону, триамтерену або амilorиду), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм; або прийом інших лікарських засобів, що спричиняють підвищення концентрації калію у

сироватці крові (наприклад, гепарину, ко-тримоксазолу, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол), особливо антагоністів альдостерону або блокаторів рецепторів ангіотензину. Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозної, іноді летальної аритмії. Пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ, слід з обережністю призначати калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину, а також проводити ретельний моніторинг рівня калію у сироватці крові та функцій нирок. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доречним, їх слід застосовувати з обережністю та з частим моніторингом рівня калію у сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

Одночасне застосування периндоприлу з калійзберігаючими діуретиками, харчовими добавками, що містять калій, або із замінниками солі з калієм 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 артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому подвійна блокада РААС шляхом одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендована (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо лікування з одночасним застосуванням двох блокаторів РААС вважається абсолютно необхідним, воно може відбуватися тільки під наглядом спеціаліста та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Первинний альдостеронізм. Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом зазвичай не відповідають на лікування антигіпертензивними лікарськими засобами, які діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензинової системи. Тому таким пацієнтам застосовувати даний лікарський засіб не рекомендується.

*Допоміжні речовини.*

До складу лікарського засобу входить лактоза, тому пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози-галактози, недостатністю лактази Лаппа не рекомендується приймати лікарський засіб АЛІТЕР.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час застосування лікарського засобу АЛІТЕР підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

У випадку, якщо жінка приймала інгібітор АПФ під час II триместру вагітності, дитині рекомендовано провести ультразвукове дослідження функції нирок та кісток черепа. Новонароджені, матері яких приймали інгібітори АПФ у період вагітності, мають знаходитися під ретельним наглядом через можливість виникнення артеріальної гіпотензії.

#### Період годування груддю

Не рекомендується застосування периндоприлу терт-бутиламін у період годування груддю у зв'язку з відсутністю даних щодо його проникнення у грудне молоко. Під час годування груддю бажано призначити альтернативне лікування із більш дослідженим профілем безпеки, особливо під час годування новонародженого або недоношеного немовляти.

#### Фертильність

Впливу на репродуктивну здатність або фертильність не виявлено.

-

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

Периндоприлу терт-бутиламін не має прямого впливу на здатність керувати транспортними засобами та використовувати механізми. Але у деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або при одночасному застосуванні з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами. Як результат, здатність керувати транспортними засобами або використовувати механізми може бути порушена.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Для перорального застосування. Таблетки не підлягають розподілу.

Таблетки рекомендовано приймати 1 раз на добу, вранці перед їдою.

Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від профілю пацієнта, показників артеріального тиску та відповіді на лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Артеріальна гіпертензія.

Периндоприлу терт-бутиламін можна призначати як монотерапію або у комбінації з

лікарськими засобами інших класів антигіпертензивних засобів.

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

Пацієнти з високою активністю РААС (особливо пацієнти з реноваскулярною гіпертензією, порушенням водно-електролітного балансу, серцевою декомпенсацією або тяжкою гіпертензією) можуть зазнати надмірного зниження артеріального тиску після прийому першої дози. Таким пацієнтам рекомендується розпочинати лікування з дози 2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні) та початок терапії проводити під наглядом лікаря.

Дозу можна підвищити до 8 мг 1 раз на добу через 1 місяць лікування.

На початку застосування периндоприлу терт-бутиламіну можливе виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії; це імовірніше для пацієнтів, які одночасно приймають діуретики. Таким пацієнтам розпочинати лікування периндоприлом слід з обережністю, оскільки у них може бути дефіцит води та/або солі.

Якщо це можливо, слід припинити прийом діуретика за 2-3 дні до початку терапії периндоприлу терт-бутиламіном (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією, яким не можна припинити застосування діуретиків, лікування слід розпочинати з дози 2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні). У таких пацієнтів слід контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові. Подальше підвищення дози периндоприлу терт-бутиламіну слід здійснювати залежно від показників артеріального тиску. У разі необхідності терапію діуретиком можна відновити.

Пацієнтам літнього віку лікування слід розпочинати з дози 2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні), яку можна підвищити до 4 мг через 1 місяць лікування, а потім, у разі необхідності, до 8 мг з урахуванням функції нирок (див. таблицю, що надається нижче).

#### Симптоматична серцева недостатність.

Пацієнтам із серцевою недостатністю, яким периндоприлу терт-бутиламін зазвичай слід призначають одночасно з діуретиком, що виводить калій, та/або з дигоксином, та/або з β-блокатором, лікування рекомендовано розпочинати під ретельним медичним наглядом та з початкової дози 2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні), яку слід приймати вранці. Через 2 тижні за умови доброї переносимості дозу підвищувати до 4 мг 1 раз на добу. Надалі дозу слід підбирати індивідуально, залежно від клінічної відповіді пацієнта на лікування.

Пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю та іншим пацієнтам із групи високого ризику (пацієнти з порушеннями функції нирок та тенденцією до порушень рівня електролітів, пацієнти, які отримують одночасну терапію діуретиками та/або вазодилататорами) лікування слід розпочинати під ретельним медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів з високим ризиком виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії (пацієнти з дефіцитом електролітів з гіпонатріємією або без неї, пацієнти з гіповолемією або ті, хто отримував інтенсивну терапію діуретиками) слід провести корекцію вищезазначених станів, якщо можливо, до призначення лікарського засобу. Артеріальний тиск, функцію нирок та рівень калію у сироватці крові потрібно ретельно контролювати як до, так і під час лікування



(див. розділ «Особливості застосування»).

Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями.

Рекомендована початкова доза становить 2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні) 1 раз на добу вранці. Після 2 тижнів лікування дозу збільшувати до 4 мг 1 раз на добу вранці.

Якщо після 2 тижнів застосування лікарського засобу АЛІТЕР пацієнт потребує додаткового контролю артеріального тиску, можна призначити індапамід у дозі 1 таблетка на добу. Лікування можна розпочинати будь-коли у термін від 2 тижнів до кількох років після первинного інсульту.

Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документальною стабільною ішемічною хворобою серця.

Довготривале лікування периндоприлом, таблетки по 8 мг (1 таблетка на добу) знижує ризик інфаркту міокарда та серцевої недостатності (за результатами 4-річного дослідження EUROPA).

Лікування слід розпочинати з 4 мг (1 таблетка на добу вранці). Через 2 тижні, за умови доброї переносимості, дозу підвищити до 8 мг для довготривалого прийому лікарського засобу АЛІТЕР, таблетки по 8 мг (1 таблетка на добу вранці).

Пацієнтам літнього віку, у яких документально підтверджена ІХС, лікування слід розпочинати з дози 2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні) 1 раз на добу вранці; через тиждень дозу підвищувати до 4 мг; через 2 тижні, за умови доброї переносимості та залежно від функції нирок, дозу підвищувати до 8 мг (1 таблетка на добу) та розпочинати довготривале лікування.

Підбір доз при нирковій недостатності.

Дозування для пацієнтів з нирковою недостатністю має базуватися на кліренсі креатиніну, як зазначено у таблиці нижче:

Таблиця - Підбір доз при нирковій недостатності

Кліренс креатиніну (мл/хв)	<b>Рекомендоване дозування</b>
$Cl_{CR} \geq 60$	4 мг на добу
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні) на добу
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні) через добу
Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі	
$Cl_{CR} < 15$	2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні) на добу проведення діалізу

□ Діалізний кліренс периндоприлату 70 мл/хв.

Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, дозу слід приймати після проведення гемодіалізу.

#### Підбір доз при печінковій недостатності.

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

-

#### *Діти.*

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу дітям віком до 18 років не встановлена. Наявна інформація зазначена у розділі «Фармакодинаміка», але надати рекомендації щодо дозування неможливо. Тому периндоприлу терт-бутиламін не рекомендується призначати дітям.

#### **Передозування.**

Інформації про передозування периндоприлом недостатньо. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторами АПФ, можуть бути такими: артеріальна гіпотензія, циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, прискорене серцебиття, брадикардія, запаморочення, тривога, кашель тощо.

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

#### **Побічні реакції.**

Профіль безпеки периндоприлу відповідає профілю безпеки інгібіторів АПФ. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося під час клінічних досліджень периндоприлу, є: запаморочення, головний біль, парестезії, вертиго, порушення зору, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія, кашель, задишка, біль у животі, запор, діарея, спотворення відчуття смаку (дисгевзія), диспепсія, нудота, блювання, свербіж, висипання, макулопапульозні висипання, судоми м'язів та астенія.

Під час клінічних досліджень та післяреєстраційного застосування периндоприлу спостерігалися нижчезазначені побічні реакції з такою частотою виникнення: 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 згідно з наявною інформацією).

З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія – нечасто\*; агранулоцитоз або панцитопенія – дуже рідко; зниження рівня гемоглобіну та гематокриту – дуже рідко;

лейкопенія/нейтропенія – дуже рідко; гемолітична анемія у пацієнтів з уродженою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – дуже рідко; тромбоцитопенія – дуже рідко.

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

З боку метаболізму та обміну речовин: гіпоглікемія – нечасто\*; гіперкаліємія, яка є оборотною після відміни лікарського засобу – нечасто\*; гіпонатріємія – нечасто\*.

З боку психіки: депресія – нечасто\*; порушення настрою – нечасто; порушення сну – нечасто.

З боку нервової системи: запаморочення – часто; головний біль – часто; парестезія – часто; вертиго – часто; сонливість – нечасто\*; непритомність – нечасто\*; сплутаність свідомості – дуже рідко.

З боку органів зору: порушення зору – часто.

З боку органів слуху та лабіринту: дзвін у вухах – часто.

З боку серця: пальпітація – нечасто\*; тахікардія – нечасто\*; стенокардія – дуже рідко; аритмія – дуже рідко; інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику – дуже рідко.

З боку судинної системи: артеріальна гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми) – часто; васкуліт – нечасто\*; припливи жару – рідко\*; інсульт може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику – дуже рідко; феномен Рейно – частота невідома.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: кашель – часто; задишка – часто; бронхоспазм – нечасто; еозинофільна пневмонія – дуже рідко; риніт – дуже рідко.

З боку травної системи: біль у животі – часто; запор – часто; діарея – часто; спотворення відчуття смаку (дисгевзія) – часто; диспепсія – часто; нудота – часто; блювання – часто; сухість у роті – нечасто; панкреатит – дуже рідко.

З боку гепатобіліарної системи: цитолітичний або холестатичний гепатит – дуже рідко.

З боку шкіри та її похідних: свербіж – часто; висипання – часто; кропив'янка – нечасто; ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані – нечасто; реакції фоточутливості – нечасто\*; пемфігоїд – нечасто\*; гіпергідроз – нечасто; посилення симптомів псоріазу – рідко; мультиформна еритема – дуже рідко.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: судоми м'язів – часто; артралгія – нечасто\*; міалгія – нечасто\*.

З боку нирок та сечовидільної системи: ниркова недостатність – нечасто; гостра ниркова

недостатність – рідко; анурія/олігурія – рідко\*.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: ректильна дисфункція – нечасто.

Загальні розлади: астенія – часто; біль у грудній клітці – нечасто\*; нездужання – нечасто\*; периферичні набряки – нечасто\*; гіпертермія – нечасто\*.

Дослідження: підвищення рівня сечовини в крові – нечасто\*; підвищення рівня креатиніну в крові – нечасто\*; підвищення рівня білірубіну в крові – рідко; підвищення рівня печінкових ферментів – рідко.

Ушкодження, отруєння та ускладнення прийому: падіння – нечасто\*.

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

### *Клінічні дослідження*

Під час періоду рандомізації у дослідженні EUROPA було зібрано інформацію тільки про серйозні випадки побічних реакцій. У невеликої кількості пацієнтів було виявлено серйозні побічні реакції: 16 (0,3 %) із 6122 пацієнтів у групі периндоприлу та 12 (0,2 %) із 6107 пацієнтів у групі пацієнтів, які отримували плацебо. Серед пацієнтів, які отримували периндоприл, артеріальна гіпотензія спостерігалася у 6 пацієнтів, ангіоневротичний набряк – у 3 пацієнтів та раптова зупинка серця – у 1 пацієнта. Пацієнти, які припинили участь у дослідженні, 6,0 % (n=366) скаржились на кашель, артеріальну гіпотензію або будь-яку іншу непереносимість периндоприлу порівняно з 2,1 % (n=129) пацієнтів, які приймали плацебо.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

### **Термін придатності.**

2 роки.

### **Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери разом з інструкцією для медичного застосування у пачці з картону.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

**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, буд. 5.

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

**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

**АЛІТЕР**

**(ALITER)**

**Склад:**

*діюча речовина:* периндоприл (perindopril);

1 таблетка містить 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну, що еквівалентно 3,338 мг периндоприлу,

або 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну, що еквівалентно 6,676 мг периндоприлу;

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

### **Лікарська форма.** Таблетки.

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

### **Фармакотерапевтична група.**

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), монокомпонентні.

Периндоприл. Код АТХ С09А А04.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

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

Периндоприлу терт-бутиламін діє через свій активний метаболіт – периндоприлат. Інші ж метаболіти не демонструють активності в інгібуванні АПФ в експериментальних умовах.

#### Артеріальна гіпертензія.

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

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

Зазвичай, збільшується і нирковий кровотік, у той час як швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) зазвичай не змінюється.

Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4-6 годин після одноразового прийому лікарського засобу та зберігається щонайменше 24 години: співвідношення Т/Р (корито/пік – мінімальна ефективність/максимальна ефективність упродовж доби) периндоприлу становить 87-100 %.

Артеріальний тиск знижується швидко. У пацієнтів, у яких спостерігався ефект після застосування лікарського засобу, нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця та зберігається без виникнення тахіфілаксії.

У разі припинення застосування периндоприлу ефект відміни не виникає.

Периндоприл зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

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

Додаткова терапія з тiazидним діуретиком виявляє синергічний ефект. Комбінація інгібітора АПФ та тiazидного діуретика також зменшує ризик гіпокаліємії, спричиненої діуретиком.

#### Серцева недостатність.

Периндоприлу терт-бутиламін зменшує роботу серця шляхом зменшення перед- та післянавантаження на серце.

Дослідження за участю пацієнтів із серцевою недостатністю продемонстрували:

- зменшення тиску наповнення правого та лівого шлуночків;
- зниження системного периферичного опору;
- збільшення серцевого індексу та покращання серцевого викиду;

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

#### Пацієнти з цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі.

Мультицентрове інтернаціональне подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження PROGRESS визначило переваги 4-річного лікування периндоприлом (як монотерапія або у комбінації з індапамідом) щодо запобігання повторному інсульту у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі.

Первинною кінцевою точкою був інсульт.

Після 2 тижнів (періоду run-in) прийому периндоприлу терт-бутиламіну в дозі 2 мг 1 раз на добу та наступних 2 тижнів прийому у дозі 4 мг 1 раз на добу, 6105 пацієнтів було рандомізовано на дві групи: в одній групі пацієнти приймали плацебо (n=3054), а в іншій периндоприл терт-бутиламін 4 мг як монотерапію або в комбінації з індапамідом (n=3051).

Індапамід додавали пацієнтам, які мали показання до призначення діуретика та не мали протипоказань до його призначення.

Ця терапія призначалась додатково до традиційного лікування інсульту та/або артеріальної гіпертензії, або будь-яких інших патологічних станів.

Усі пацієнти, які брали участь у дослідженні, мали цереброваскулярні захворювання в анамнезі (інсульт або транзиторна ішемічна атака) протягом останніх 5 років. Артеріальний тиск не був критерієм для включення у дослідження: 2916 пацієнтів були з артеріальною гіпертензією, у 3189 пацієнтів був нормальний артеріальний тиск.

Після 3,9 року (у середньому) спостереження артеріальний тиск (систоличний/діастолічний) зменшився у середньому на 9,0/4,0 мм рт. ст. та ризик повторних інсультів (як ішемічних так і геморагічних) достовірно зменшився на 28 % (95 % CI [17;38],  $p < 0,0001$ ) порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (10,1 % порівняно з 13,8 %).

Також спостерігалось достовірне зниження ризику виникнення:

- летального або інвалідизуючого інсульту (4 % порівняно з 5,9 %, що відповідає зниженню ризику на 33 %);
- загальної кількості значних кардіоваскулярних подій, які складаються з кардіоваскулярної смерті, нелетального інфаркту міокарда та нелетального інсульту (15 % порівняно з 19,8 %, що відповідає зниженню ризику на 26 %);
- деменції, що виникає внаслідок інсульту (1,4 % порівняно з 2,1 %, що відповідає зниженню ризику на 34 %), та тяжких порушень когнітивної функції, що виникають унаслідок інсульту (1,6 % порівняно з 2,8 %, що відповідає зниженню ризику на 45 %);
- значних коронарних подій, включаючи нелетальний інфаркт міокарда або летальний наслідок, що відбувся внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС) (3,8 % порівняно з 5 %, що відповідає зниженню ризику на 26 %).

Ці терапевтичні переваги спостерігались у пацієнтів незалежно від наявності/відсутності артеріальної гіпертензії, незалежно від віку, статі, типу інсульту або наявності цукрового діабету. Результати дослідження PROGRESS показали, що після 5-річного лікування можна уникнути виникнення одного інсульту серед кожних 23 пацієнтів та одного серйозного кардіоваскулярного ускладнення серед кожних 18 пацієнтів.

Пацієнти зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС)

EUROPA - це міжнародне мультицентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження, яке тривало 4 роки. 12218 пацієнтів віком від 18 років були рандомізовані на групи: 6110 пацієнтів приймали 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 6108 пацієнтів приймали плацебо. У дослідженні брали участь пацієнти з підтвердженою ІХС та без клінічних симптомів серцевої недостатності. Загалом, 90 % пацієнтів перенесли в анамнезі інфаркт міокарда та/або операцію з реваскуляризації. Більшість пацієнтів у дослідженні отримувала периндоприл додатково до стандартної терапії: дезагрегантів, гіполіпідемічних лікарських засобів та  $\beta$ -блокаторів.

Основним критерієм ефективності було встановлено сукупну оцінку виникнення серцево-судинної летальності, нелетального інфаркту міокарда та/або зупинки серця з подальшим



успішним запуском. Застосування периндоприлу в дозі 8 мг один раз на добу призвело до достовірного абсолютного зменшення показника первинної кінцевої точки дослідження на 1,9 % (зменшення відносного ризику на 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] -  $p < 0,001$ ).

У пацієнтів з інфарктом міокарда та/або реваскуляризацією в анамнезі спостерігалось абсолютне зниження на 2,2 % показника первинної кінцевої точки, що відповідає зниженню відносного ризику на 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,6] -  $p < 0,001$ ) порівняно з плацебо.

#### Застосування дітям.

Безпеку та ефективність застосування периндоприлу у дітей та підлітків віком до 18 років встановлено не було.

У відкритому клінічному дослідженні без груп порівняння 62 дітям віком від 2 до 15 років, у яких ШКФ становила  $> 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, призначали периндоприл у середній дозі 0,07 мг/кг. Дозу лікарського засобу підбирали індивідуально, підвищуючи до максимальної 0,135 мг/кг/добу залежно від профілю пацієнта та відповіді артеріального тиску на лікування. 59 пацієнтів брали участь у дослідженні протягом 3 місяців, 36 пацієнтів продовжили лікування як мінімум до 24 місяців (середня тривалість дослідження становила 44 місяці). Систолічний та діастолічний артеріальний тиск залишався стабільним (від моменту включення пацієнта у дослідження до останнього візиту) у пацієнтів, які попередньо лікувалися іншими антигіпертензивними лікарськими засобами та знижувався у пацієнтів, які попередньо не отримували лікування. Більше 75 % дітей мали систолічний та діастолічний артеріальний тиск нижче 95-го перцентиля під час їх останнього візиту у дослідженні. Профіль безпеки застосування у дітей відповідав відомому профілю безпеки периндоприлу.

#### *Фармакокінетика.*

##### Абсорбція.

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

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

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

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

##### Розподіл.

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

#### Виведення.

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

#### Особливі групи пацієнтів.

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

Діалізний кліренс периндоприлату – 70 мл/хв.

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

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

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

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

##### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до периндоприлату або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, або до будь-якого іншого інгібітора АПФ;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням інгібітором АПФ (див. розділ «Особливості застосування»);
- ідіопатичний або спадковий ангіоневротичний набряк;

- одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом, або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- одночасне застосування із сакубітрилом/валсартаном; застосування лікарського засобу 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» та «Особливості застосування»);
- 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 одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з більш високою частотою побічних реакцій, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно із застосуванням одного лікарського засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

#### *Лікарські засоби, що підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку*

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки це підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану потрібно 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, із сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та з гліптинами (наприклад, із лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, віддагліптином) може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Лікарські засоби що спричиняють гіперкаліємію.*

Рівень калію в сироватці крові зазвичай залишається в межах норми, але у деяких пацієнтів, які застосовують лікарський засіб АЛІТЕР, може виникнути гіперкаліємія. Деякі лікарські засоби або терапевтичні класи лікарських засобів можуть спричинити гіперкаліємію виникнення гіперкаліємії, а саме: аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, триамтерен або амilorид), інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гепарини, імуносупресори, такі як циклоспорин

або такролімус, триметоприм та ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик, подібно до амілориду. Одночасний прийом вказаних лікарських засобів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії. Тому одночасне застосування лікарського засобу АЛІТЕР з вищезазначеними лікарськими засобами не рекомендовано. Якщо одночасне застосування цих речовин є необхідним, 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 у пацієнтів з порушеннями функції нирок ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності й летальності підвищується.

Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такими як високопроточні мембрани для діалізу або гемофільтрації (наприклад поліакрилові мембрани) та для аферезу ліпопротеїдів низької щільності з декстрансульфатом, що може призвести до підвищення ризику виникнення тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). У разі необхідності такого лікування, слід розглянути можливість використання діалізної мембрани іншого типу або застосування іншого класу антигіпертензивних лікарських засобів.

*Одночасне застосування не рекомендоване (див. розділ «Особливості застосування»).*

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

Одночасне застосування інгібітора АПФ та блокатора рецепторів ангіотензину

За даними літератури відомо, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або з цукровим діабетом з ураженням органів-мішеней одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією лікарськими засобами, що впливають на РААС. Застосування подвійної блокади (тобто комбінація інгібітора АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) можливе тільки в окремих випадках за умови ретельного контролю функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

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

Калійзберігаючі діуретики (наприклад триамтерен, амілорид та інші), солі калію: виникнення гіперкаліємії (потенційно летальної), особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок (адитивний гіперкаліємічний ефект). Зазначені лікарські засоби 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. пункт «Одночасне застосування, яке потребує особливої уваги».

Літій. При застосуванні інгібіторів АПФ з лікарськими засобами літійу повідомлялося про оборотне підвищення концентрації літійу у сироватці крові та його токсичність. Не рекомендується застосовувати периндоприл з лікарськими засобами літійу. У разі доведеної необхідності такого призначення обов'язково слід ретельно контролювати рівень літійу у сироватці крові (див. пункт «Особливості застосування»).

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги.

*Протидіабетичні засоби (інсулін, гіпоглікемічні засоби для перорального застосування).*

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних засобів (інсулін, гіпоглікемічні засоби для перорального застосування) може посилити цукрознижувальний ефект із ризиком розвитку гіпоглікемії. Вірогідніше, що це явище може виникати в пацієнтів у перші тижні комбінованого лікування та у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Баклофен посилює антигіпертензивний ефект. Необхідно контролювати артеріальний тиск і, у разі необхідності, корегувати дозу антигіпертензивного засобу.

Діуретики. У пацієнтів, які приймають діуретики, та особливо у тих, у кого порушений водно-електролітний обмін, можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту може бути знижена шляхом відміни прийому діуретика, підвищення об'єму циркулюючої крові або споживання солі перед початком терапії периндоприлом, яку слід розпочинати з низької дози, поступово її підвищуючи. 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, поступово її підвищуючи. При *застійній серцевій недостатності на тлі прийому діуретика* прийом інгібітора 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 упевнитися у відсутності гіперкаліємії та порушення функції нирок. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг каліємії та креатинінемії щотижнево під час першого місяця лікування та щомісячно надалі.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи ацетилсаліцилову

кислоту  $\geq 3$  г/добу. Можливе послаблення антигіпертензивного ефекту у разі одночасного застосування інгібіторів АПФ з такими НПЗЗ: ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори ЦОГ-2, неселективні НПЗЗ. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗЗ може призвести до збільшення ризику порушення функції нирок, у тому числі імовірності розвитку гострої ниркової недостатності, підвищення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок в анамнезі. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, зокрема пацієнтам літнього віку. Пацієнтам необхідно відновити водний баланс та надати рекомендації щодо контролю функції нирок після початку комбінованої терапії та при подальшому лікуванні.

*Одночасне застосування, що потребує уваги.*

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

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

Симпатоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

Золото: нітратоподібна реакція (симптоми: почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія) зустрічалася рідко у пацієнтів, які одночасно приймали інгібітори АПФ, включаючи периндоприл, та ін'єкційні лікарські засоби золота (натрію ауротіомалат).

### ***Особливості застосування.***

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

Артеріальна гіпотензія. Прийом інгібіторів АПФ може спричинити зниження артеріального тиску. Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігається рідше у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією та є більш вірогідною у пацієнтів з гіповолемією, у тих, хто приймає діуретики, знаходиться на дієті з обмеженням кількості солі, у пацієнтів на діалізі, у пацієнтів з діареєю або блюванням, або у пацієнтів із тяжкою ренін-залежною артеріальною гіпертензією (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігалась у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю, із супутньою нирковою недостатністю або без неї. Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії найбільш вірогідне у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають великі дози петльових діуретиків, мають гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Пацієнтами з підвищеним ризиком симптоматичної артеріальної гіпотензії

на початку терапії та на етапі підбору доз повинні перебувати під ретельним наглядом лікаря (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Такі самі застереження стосуються пацієнтів з ІХС або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може спричинити виникнення інфаркту міокарда або інсульту.

При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтальне положення та у разі необхідності ввести внутрішньовенно 0,9 % (9 мг/мл) розчин натрію хлориду. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого застосування лікарських засобів, які зазвичай можна застосовувати без будь-яких перешкод після відновлення об'єму крові та підвищення артеріального тиску.

У деяких пацієнтів із застійною серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском периндоприлу терт-бутиламін може спричинити додаткове зниження системного артеріального тиску. Цей ефект є передбачуваним і зазвичай не потребує відміни лікарського засобу. Якщо артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, може з'явитися необхідність зниження дози або відміни лікарського засобу.

Стеноз аортального та мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія. Як і інші інгібітори АПФ, периндоприлу терт-бутиламін слід призначати з обережністю пацієнтам зі стенозом мітрального клапана або обструкцією виходу з лівого шлуночка (аортальний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія).

#### Порушення функції нирок.

У випадку ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) початкову дозу периндоприлу слід призначати відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а далі – залежно від відповіді пацієнта на лікування. Регулярний моніторинг калію та креатиніну є частиною звичайної медичної практики для таких пацієнтів (див. розділ «Побічні реакції»).

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

У деяких пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки при застосуванні інгібіторів АПФ спостерігалось збільшення рівня сечовини крові та креатиніну в сироватці крові, які зазвичай поверталися до норми після припинення лікування. Це особливо стосується пацієнтів із нирковою недостатністю. При наявності супутньої реноваскулярної гіпертензії ризик виникнення тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності підвищується. Для таких пацієнтів лікування слід розпочинати під ретельним спостереженням лікаря з маленьких доз, обережно титруючи дози. Враховуючи вищесказане, лікування діуретиками може спричинити виникнення артеріальної гіпотензії, тому їх потрібно відмінити та проводити моніторинг функції нирок у перші тижні лікування периндоприлу терт-бутиламіну.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких до початку лікування не було виявлено реноваскулярних захворювань, відбувалося підвищення сечовини крові та креатиніну сироватки крові, зазвичай незначне та тимчасове, особливо коли периндоприлу терт-бутиламін призначали одночасно з діуретиком. Але це більш характерно для пацієнтів

з уже існуючою нирковою недостатністю. Може бути необхідним зниження дози та/або відміна діуретика та/або периндоприлу терт-бутиламіну.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі. Повідомлялося про випадки виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час перебування на гемодіалізі з використанням високопроточних мембран. Таким пацієнтам слід застосовувати інший тип діалізних мембран або призначати антигіпертензивні засоби іншого класу.

Пацієнти після трансплантації нирки. Досвід щодо призначення периндоприлу терт-бутиламіну пацієнтам після нещодавно перенесеної операції з трансплантації нирки відсутній.

Реноваскулярна гіпертензія.

У разі призначення інгібіторів АПФ пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки підвищується ризик виникнення артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності (див. розділ «Протипоказання»). Сприятливим фактором може бути лікування діуретиками. Втрата функції нирок може проявлятися мінімальними змінами у рівня креатиніну сироватки крові навіть у пацієнтів зі стенозом артерії однієї з нирок.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.

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

Ангіоневротичний набряк, пов'язаний із набряком гортані, може призвести до летального наслідку. У випадках, коли набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань, що спричиняє обструкцію дихальних шляхів, необхідне термінове проведення невідкладної терапії, яка може включати введення адреналіну та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів. Пацієнту слід перебувати під ретельним медичним наглядом до повного зникнення симптомів та стабілізації його стану. Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не був пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, належать до групи підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку під час прийому інгібіторів АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку у пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ. У таких пацієнтів спостерігався абдомінальний біль (з нудотою або блюванням чи без них); у деяких випадках не спостерігалось попереднього ангіоневротичного набряку обличчя та рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз інтестинального ангіоневротичного набряку був встановлений під час комп'ютерної томографії черевної порожнини або ультразвукового дослідження, або під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітора АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. Інтестинальний ангіоневротичний набряк необхідно враховувати під час проведення диференційного діагнозу у пацієнтів з абдомінальним болем, які приймають інгібітори АПФ.



Одночасне застосування периндоприлу із 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» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад, із рацекадотрилом), інгібіторами mTOR (наприклад, із сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад, із лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, віддагліптином) 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, віддагліптином) пацієнтів, які вже застосовують інгібітори АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Зрідка у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час проведення плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) з використанням декстрансульфату, виникали небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Розвитку анафілактоїдних реакцій можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припинити лікування інгібіторами АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час десенсибілізуючого лікування (наприклад, лікарські засоби, що містять бджолину отруту) можуть виникати анафілактоїдні реакції, які загрожують життю. Цих реакцій можна уникнути при тимчасовому припиненні застосування інгібіторів АПФ, але реакції можуть виникнути знову при необережному проведенні провокаційних проб.

Печінкова недостатність. Рідко застосування інгібіторів АПФ асоціювалося з виникненням синдрому, що розпочинається з холестатичної жовтяниці і прогресує до швидкоплинного некрозу печінки, інколи з летальним наслідком. Механізм цього синдрому неясний. Пацієнтам, у яких під час прийому інгібіторів АПФ розвинулася жовтяниця або спостерігається підвищення рівня печінкових ферментів, слід припинити прийом інгібітора АПФ та забезпечити відповідне медичне обстеження і лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія та анемія

Серед пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам із колагенозом, під час терапії імуносупресорами, алопуринолом або прокаїнамідом, або при поєднанні цих обтяжливих факторів, особливо якщо є порушення функції нирок. У деякого з таких пацієнтів визначався розвиток серйозних інфекційних захворювань, які в декількох випадках не відповідали на інтенсивну

антибіотикотерапію. У разі застосування периндоприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Також пацієнти мають знати, що необхідно сповіщати про будь-який прояв інфекційного захворювання (біль у горлі, гарячку).

Расові особливості. Інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас. Периндоприл, як і інші інгібітори АПФ, менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси, ніж у осіб інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові пацієнтів з артеріальною гіпертензією у цієї популяції.

Кашель. Повідомлялося про виникнення кашлю на тлі терапії інгібіторами АПФ. За характеристиками кашель є непродуктивним, стійким та припиняється після відміни лікарського засобу. Кашель, спричинений прийомом інгібіторів АПФ, потрібно враховувати під час проведення диференційного діагнозу кашлю.

При хірургічному втручанні або під час проведення анестезії лікарськими засобами, що викликають артеріальну гіпотензію, периндоприл може блокувати вторинне утворення ангіотензину II у відповідь на компенсаторне вивільнення реніну. Лікарський засіб слід відмінити за один день до хірургічного втручання. Якщо розвинулася артеріальна гіпотензія і вважається, що вона спричинена саме цим механізмом, стан хворого можна нормалізувати, збільшивши об'єм циркулюючої крові.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ, у тому числі периндоприл, відзначалося збільшення рівня калію у сироватці 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, порушення функції нирок, вік (від 70 років), цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз, та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, еплеренону, триамтерену або амilorиду), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм; або прийом інших лікарських засобів, що спричиняють підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад, гепарину, ко-тримоксазолу, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол), особливо антагоністів альдостерону або блокаторів рецепторів ангіотензину. Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозної, іноді летальної аритмії. Пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ, слід з обережністю призначати калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину, а також проводити ретельний моніторинг рівня калію у сироватці крові та функцій нирок. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доречним, їх слід застосовувати з обережністю та з частим моніторингом рівня калію у сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

взаємодій»).

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

Одночасне застосування периндоприлу з калійзберігаючими діуретиками, харчовими добавками, що містять калій, або із заміниками солі з калієм 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 артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому подвійна блокада РААС шляхом одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендована (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо лікування з одночасним застосуванням двох блокаторів РААС вважається абсолютно необхідним, воно може відбуватися тільки під наглядом спеціаліста та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Первинний альдостеронізм. Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом зазвичай не відповідають на лікування антигіпертензивними лікарськими засобами, які діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензинової системи. Тому таким пацієнтам застосовувати даний лікарський засіб не рекомендується.

*Допоміжні речовини.*

До складу лікарського засобу входить лактоза, тому пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози-галактози, недостатністю лактази Лаппа не рекомендується приймати лікарський засіб АЛІТЕР.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час застосування лікарського засобу АЛІТЕР підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

У випадку, якщо жінка приймала інгібітор АПФ під час II триместру вагітності, дитині рекомендовано провести ультразвукове дослідження функції нирок та кісток черепа. Новонароджені, матері яких приймали інгібітори АПФ у період вагітності, мають знаходитися під ретельним наглядом через можливість виникнення артеріальної гіпотензії.

Період годування груддю

Не рекомендується застосування периндоприлу терт-бутиламіну у період годування груддю у

зв'язку з відсутністю даних щодо його проникнення у грудне молоко. Під час годування груддю бажано призначити альтернативне лікування із більш дослідженим профілем безпеки, особливо під час годування новонародженого або недоношеного немовляти.

### Фертильність

Впливу на репродуктивну здатність або фертильність не виявлено.

-

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

Периндоприлу терт-бутиламін не має прямого впливу на здатність керувати транспортними засобами та використовувати механізми. Але у деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або при одночасному застосуванні з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами. Як результат, здатність керувати транспортними засобами або використовувати механізми може бути порушена.

### **Спосіб застосування та дози.**

Для перорального застосування. Таблетки не підлягають розподілу.

Таблетки рекомендовано приймати 1 раз на добу, вранці перед їдою.

Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від профілю пацієнта, показників артеріального тиску та відповіді на лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

### Артеріальна гіпертензія.

Периндоприлу терт-бутиламін можна призначати як монотерапію або у комбінації з лікарськими засобами інших класів антигіпертензивних засобів.

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

Пацієнти з високою активністю РААС (особливо пацієнти з реноваскулярною гіпертензією, порушенням водно-електролітного балансу, серцевою декомпенсацією або тяжкою гіпертензією) можуть зазнати надмірного зниження артеріального тиску після прийому першої дози. Таким пацієнтам рекомендується розпочинати лікування з дози 2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні) та початок терапії проводити під наглядом лікаря.

Дозу можна підвищити до 8 мг 1 раз на добу через 1 місяць лікування.

На початку застосування периндоприлу терт-бутиламіну можливе виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії; це імовірніше для пацієнтів, які одночасно приймають діуретики. Таким пацієнтам розпочинати лікування периндоприлом слід з обережністю, оскільки у них може бути дефіцит води та/або солі.

Якщо це можливо, слід припинити прийом діуретика за 2-3 дні до початку терапії

периндоприлу терт-бутиламіном (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією, яким не можна припинити застосування діуретиків, лікування слід розпочинати з дози 2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні). У таких пацієнтів слід контролювати функцію нирок та рівень калію у сироватці крові. Подальше підвищення дози периндоприлу терт-бутиламіну слід здійснювати залежно від показників артеріального тиску. У разі необхідності терапію діуретиком можна відновити.

Пацієнтам літнього віку лікування слід розпочинати з дози 2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні), яку можна підвищити до 4 мг через 1 місяць лікування, а потім, у разі необхідності, до 8 мг з урахуванням функції нирок (див. таблицю, що надається нижче).

#### Симптоматична серцева недостатність.

Пацієнтам із серцевою недостатністю, яким периндоприлу терт-бутиламін зазвичай слід призначають одночасно з діуретиком, що виводить калій, та/або з дигоксином, та/або з  $\beta$ -блокатором, лікування рекомендовано розпочинати під ретельним медичним наглядом та з початкової дози 2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні), яку слід приймати вранці. Через 2 тижні за умови доброї переносимості дозу підвищувати до 4 мг 1 раз на добу. Надалі дозу слід підбирати індивідуально, залежно від клінічної відповіді пацієнта на лікування.

Пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю та іншим пацієнтам із групи високого ризику (пацієнти з порушеннями функції нирок та тенденцією до порушень рівня електролітів, пацієнти, які отримують одночасну терапію діуретиками та/або вазодилататорами) лікування слід розпочинати під ретельним медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів з високим ризиком виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії (пацієнти з дефіцитом електролітів з гіпонатріємією або без неї, пацієнти з гіповолемією або ті, хто отримували інтенсивну терапію діуретиками) слід провести корекцію вищезазначених станів, якщо можливо, до призначення лікарського засобу. Артеріальний тиск, функцію нирок та рівень калію у сироватці крові потрібно ретельно контролювати як до, так і під час лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями.

Рекомендована початкова доза становить 2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні) 1 раз на добу вранці. Після 2 тижнів лікування дозу збільшувати до 4 мг 1 раз на добу вранці.

Якщо після 2 тижнів застосування лікарського засобу АЛІТЕР пацієнт потребує додаткового контролю артеріального тиску, можна призначити індапамід у дозі 1 таблетка на добу. Лікування можна розпочинати будь-коли у термін від 2 тижнів до кількох років після первинного інсульту.

#### Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документальною стабільною ішемічною хворобою серця.

Довготривале лікування периндоприлом, таблетки по 8 мг (1 таблетка на добу) знижує ризик інфаркту міокарда та серцевої недостатності (за результатами 4-річного дослідження EUROPA).

Лікування слід розпочинати з 4 мг (1 таблетка на добу вранці). Через 2 тижні, за умови доброї переносимості, дозу підвищити до 8 мг для довготривалого прийому лікарського засобу АЛІТЕР, таблетки по 8 мг (1 таблетка на добу вранці).

Пацієнтам літнього віку, у яких документально підтверджена ІХС, лікування слід розпочинати з дози 2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні) 1 раз на добу вранці; через тиждень дозу підвищувати до 4 мг; через 2 тижні, за умови доброї переносимості та залежно від функції нирок, дозу підвищувати до 8 мг (1 таблетка на добу) та розпочинати довготривале лікування.

#### Підбір доз при нирковій недостатності.

Дозування для пацієнтів з нирковою недостатністю має базуватися на кліренсі креатиніну, як зазначено у таблиці нижче:

Таблиця - Підбір доз при нирковій недостатності

Кліренс креатиніну (мл/хв)	<b>Рекомендоване дозування</b>
$Cl_{CR} \geq 60$	4 мг на добу
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні) на добу
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні) через добу
Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі	
$Cl_{CR} < 15$	2 мг (застосовувати інший лікарський засіб у відповідному дозуванні) на добу проведення діалізу

□Діалізний кліренс периндоприлату 70 мл/хв.

Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, дозу слід приймати після проведення гемодіалізу.

#### Підбір доз при печінковій недостатності.

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

-

#### Діти.

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу дітям віком до 18 років не встановлена. Наявна інформація зазначена у розділі «Фармакодинаміка», але надати рекомендації щодо дозування неможливо. Тому периндоприлу терт-бутиламін не рекомендується призначати дітям.

#### **Передозування.**

Інформації про передозування периндоприлом недостатньо. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторами АПФ, можуть бути такими: артеріальна гіпотензія, циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, прискорене серцебиття, брадикардія, запаморочення, тривога, кашель тощо.

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

### ***Побічні реакції.***

Профіль безпеки периндоприлу відповідає профілю безпеки інгібіторів АПФ. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося під час клінічних досліджень периндоприлу, є: запаморочення, головний біль, парестезії, вертиго, порушення зору, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія, кашель, задишка, біль у животі, запор, діарея, спотворення відчуття смаку (дисгевзія), диспепсія, нудота, блювання, свербіж, висипання, макулопапульозні висипання, судоми м'язів та астенія.

Під час клінічних досліджень та післяреєстраційного застосування периндоприлу спостерігалися нижчезазначені побічні реакції з такою частотою виникнення: 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 згідно з наявною інформацією).

З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія – нечасто\*; агранулоцитоз або панцитопенія – дуже рідко; зниження рівня гемоглобіну та гематокриту – дуже рідко; лейкопенія/нейтропенія – дуже рідко; гемолітична анемія у пацієнтів з уродженою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – дуже рідко; тромбоцитопенія – дуже рідко.

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

З боку метаболізму та обміну речовин: гіпоглікемія – нечасто\*; гіперкаліємія, яка є оборотною після відміни лікарського засобу – нечасто\*; гіпонатріємія – нечасто\*.

З боку психіки: депресія – нечасто\*; порушення настрою – нечасто; порушення сну – нечасто.

З боку нервової системи: запаморочення – часто; головний біль – часто; парестезія – часто; вертиго – часто; сонливість – нечасто\*; непритомність – нечасто\*; сплутаність свідомості – дуже рідко.

З боку органів зору: порушення зору – часто.

З боку органів слуху та лабіринту: дзвін у вухах – часто.

З боку серця: пальпітація - нечасто\*; тахікардія - нечасто\*; стенокардія – дуже рідко; аритмія – дуже рідко; інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику – дуже рідко.

З боку судинної системи: артеріальна гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми) – часто; васкуліт – нечасто\*; припливи жару – рідко\*; інсульт може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику – дуже рідко; феномен Рейно – частота невідома.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: кашель – часто; задишка – часто; бронхоспазм – нечасто; еозинофільна пневмонія – дуже рідко; риніт – дуже рідко.

З боку травної системи: біль у животі – часто; запор – часто; діарея – часто; спотворення відчуття смаку (дисгевзія) – часто; диспепсія – часто; нудота – часто; блювання – часто; сухість у роті – нечасто; панкреатит – дуже рідко.

З боку гепатобіліарної системи: цитолітичний або холестатичний гепатит – дуже рідко.

З боку шкіри та її похідних: свербіж – часто; висипання – часто; кропив'янка – нечасто; ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані – нечасто; реакції фоточутливості – нечасто\*; пемфігоїд – нечасто\*; гіпергідроз – нечасто; посилення симптомів псоріазу – рідко; мультиформна еритема – дуже рідко.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: судоми м'язів – часто; артралгія – нечасто\*; міалгія – нечасто\*.

З боку нирок та сечовидільної системи: ниркова недостатність – нечасто; гостра ниркова недостатність – рідко; анурія/олігурія – рідко\*.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: ректильна дисфункція – нечасто.

Загальні розлади: астенія – часто; біль у грудній клітці – нечасто\*; нездужання – нечасто\*; периферичні набряки – нечасто\*; гіпертермія – нечасто\*.

Дослідження: підвищення рівня сечовини в крові – нечасто\*; підвищення рівня креатиніну в крові – нечасто\*; підвищення рівня білірубину в крові – рідко; підвищення рівня печінкових ферментів – рідко.

Ушкодження, отруєння та ускладнення прийому: падіння – нечасто\*.

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



## *Клінічні дослідження*

Під час періоду рандомізації у дослідженні EUROPA було зібрано інформацію тільки про серйозні випадки побічних реакцій. У невеликої кількості пацієнтів було виявлено серйозні побічні реакції: 16 (0,3 %) із 6122 пацієнтів у групі периндоприлу та 12 (0,2 %) із 6107 пацієнтів у групі пацієнтів, які отримували плацебо. Серед пацієнтів, які отримували периндоприл, артеріальна гіпотензія спостерігалася у 6 пацієнтів, ангіоневротичний набряк - у 3 пацієнтів та раптова зупинка серця - у 1 пацієнта. Пацієнти, які припинили участь у дослідженні, 6,0 % (n=366) скаржились на кашель, артеріальну гіпотензію або будь-яку іншу непереносимість периндоприлу порівняно з 2,1 % (n=129) пацієнтів, які приймали плацебо.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

### **Термін придатності.**

2 роки.

### **Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери разом з інструкцією для медичного застосування у пачці з картону.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

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

АТ «Фармак» (виробництво за повним циклом).

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

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

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

**Заявник.**

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

**Місцезнаходження заявника.**

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

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