

## АМ-АЛИТЕРМЕ (АМ-АЛИТЕР) ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

### СОСТАВ

*действующие вещества:* периндоприл, амлодипин;

1 таблетка содержит периндоприла терт-бутиламину 4 мг, что эквивалентно 3,338 мг периндоприла и амлодипина бесилат 6,935 мг, что эквивалентно 5 мг амлодипина,

или периндоприла терт-бутиламину 4 мг, что эквивалентно 3,338 мг периндоприла и амлодипина бесилат 13,870 мг, что эквивалентно 10 мг амлодипина,

или периндоприла терт-бутиламину 8 мг, что эквивалентно 6,676 мг периндоприла и амлодипина бесилат 6,935 мг, что эквивалентно 5 мг амлодипина,

или периндоприла терт-бутиламину 8 мг, что эквивалентно 6,676 мг периндоприла и амлодипина бесилат 13,870 мг, что эквивалентно 10 мг амлодипина;

*Вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая кросповидон; натрия гидрокарбонат; кремния диоксид коллоидный магния стеарат.

### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* круглые двояковыпуклые таблетки от белого до почти белого цвета.

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

**Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему.** Ингибиторы АПФ, комбинации. Ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов. Периндоприл и амлодипин. Код АТХ С09В В04.

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

*Фармакологические.*

*Периндоприл.*

Механизм действия.

Периндоприл - ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (АПФ АПФ). Преобразовательный фермент, или киназа, это экзопептидаза, которая делает возможным превращение ангиотензина I в сосудосуживающее ангиотензин II, а также вызывает распад вазодилатора брадикинина до неактивного гептапептид. Ингибирование АПФ приводит к уменьшению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что повышает активность ренина в плазме крови (за счет угнетения отрицательной обратной связи на высвобождение ренина) и снижает секрецию альдостерона. Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, ингибирование АПФ также приводит к повышению активности циркулирующей и местной каликреинкининовой системы (и таким образом также приводит к активации системы простагландинов).

Периндоприл действует через свой активный метаболит - периндоприлата. Другие же метаболиты не демонстрируют активности в подавлении АПФ в экспериментальных условиях.

*Клиническая эффективность и безопасность.*

Артериальная гипертензия.

Периндоприл эффективно снижает артериальное давление при всех степенях артериальной гипертензии легкой, умеренной и тяжелой; снижение систолического и диастолического артериального давления наблюдается как в положении лежа, так и в положении стоя.

Периндоприл уменьшает сопротивление периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления. В результате увеличивается периферический кровоток без влияния на частоту сердечных сокращений.

Как правило, увеличивается и почечный кровоток, тогда как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) обычно не меняется.

Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4-6 ч после однократного приема и сохраняется не менее 24 часов: соотношение Т / Р (эффективность перед приемом следующей дозы / максимальная эффективность) периндоприла составляет 87-100%.

Артериальное давление снижается быстро. У пациентов, ответивших на лечение, нормализация артериального давления происходит в течение месяца и сохраняется без возникновения тахифилаксии.

В случае отмены периндоприла эффекта отмены не возникает.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Клинические исследования доказали, что периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами. Он улучшает эластичность крупных артерий и уменьшает соотношение толщины стенки к просвету сосуда для малых артерий.

Предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с документально стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

EUROPA - это международное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, которое длилось 4 года. В исследовании принимали участие пациенты с подтвержденным ишемической болезнью сердца и без клинически подтвержденной сердечной недостаточности. В общем 90% пациентов перенесли в анамнезе инфаркт миокарда и / или операцию по реваскуляризации. Большинство пациентов в исследовании получала периндоприл в дополнение к стандартной терапии: дезагрегантов, гиполипидемические препараты и  $\beta$ -блокаторы.

Главными критериями оценки эффективности была комбинированная точка: сердечно-сосудистая летальность, нелетального инфаркта миокарда и / или остановка сердца с последующим успешным запуском. Результатом терапии периндоприлом терт-бутиламином в дозе 8 мг 1 раз в сутки стало достоверное абсолютное уменьшение показателя первичной конечной точки исследования.

Амлодипин.

Механизм действия.

Амлодипин является ингибитором потока ионов кальция, относится к группе дигидропиридинов (блокатор медленных кальциевых каналов или антагонист ионов кальция) и блокирует трансмембранный поток ионов кальция в клетки гладких мышц миокарда и сосудов.

Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкую мускулатуру сосудов. Точный механизм, с помощью которого амлодипин уменьшает проявления стенокардии, полностью не определены, но он уменьшает общую ишемию нагрузки благодаря таким действиям:

- амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает ОПСС (постнагрузку). Поскольку частота сердечных сокращений не изменяется, снижение нагрузки на сердце уменьшает потребление энергии миокардом и его потребность в кислороде;

- амлодипин также частично способствует расширению главных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда. Такая дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у больных вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина 1 раз в сутки обеспечивает клинически выраженное снижение артериального давления в течение 24 часов как в положении лежа, так и в положении стоя. Благодаря медленному началу действия амлодипин не вызывает острой гипотензии.

У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз в сутки увеличивает общее время физической нагрузки, время до возникновения приступа стенокардии и увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST на 1 мм, снижает частоту приступов стенокардии и потребность в применении нитроглицерина.

С приемом амлодипина не связаны любые негативные метаболические проявления или изменения уровня липидов в плазме крови, поэтому его можно применять пациентам с астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Эффективность амлодипина в предотвращении клинических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) было оценено в независимом мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании - «Сравнение амлодипина с эналаприлом по ограничению случаев тромбоза (CAMELOT)». В течение 2 лет пациенты применяли: амлодипин в дозе 5-10 мг, эналаприл в дозе 10-20 мг и плацебо в дополнение к стандартной терапии статинами,  $\beta$ -блокаторами, диуретиками и аспирином. Результаты исследования свидетельствуют о том, что лечение амлодипином было связано с меньшим количеством случаев госпитализации по поводу стенокардии и операций реваскуляризации у пациентов с ИБС.

Сердечная недостаточность.

Исследования по гемодинамики и клинические исследования с контролем нагрузки с участием пациентов с сердечной недостаточностью II-IV ФК по NYHA показали, что амлодипин не приводил к клиническому ухудшению по результатам показателей переносимости физических нагрузок, фракцией выброса левого желудочка и клинической симптоматикой.

Целью плацебо-контролируемого исследования PRAISE было оценить влияние амлодипина на пациентов с сердечной недостаточностью III-IV ФК по NYHA, которые принимали дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ. Исследование показало, что применение амлодипина не привело к повышению риска летальности или повышению риска заболеваемости / летальности, связанных с сердечной недостаточностью.

PRAISE-2 - долгосрочное плацебо-контролируемое исследование. Цель исследования - оценить влияние амлодипина на пациентов с сердечной недостаточностью III-IV ФК по NYHA, без клинических симптомов или объективных данных, подтверждающих или в основе ишемической болезни. Пациенты, которые принимали участие в исследовании, длительное время принимали ингибиторы АПФ, препараты наперстянки и диуретики. Исследование показало, что амлодипин не влияет на общую кардиоваскулярную летальность. В рамках исследования прием амлодипина ассоциировался с повышением сообщений о отека легких.

ALLHAT - исследование различных типов лечения для предупреждения сердечных приступов.

Рандомизированное двойное слепое исследование по изучению заболеваемости / летальности ALLHAT (антигипертензивные и гиполипидемические лечения для профилактики сердечных приступов) проводили для сравнения современных терапевтических средств: амлодипина в дозе 2,5-10 мг / сут (блокатор кальциевых каналов) или лизиноприла в дозе 10-40 мг / сут (ингибитор АПФ) в качестве терапии первой линии и тиазидного диуретика хлорталидону в дозе 12,5-25 мг / сут у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией.

В исследовании принимали участие пациенты с артериальной гипертензией в возрасте от 55 лет, которые наблюдались в среднем в течение 4,9 года. Пациенты имели хотя бы один дополнительный кардиоваскулярный фактор риска, в том числе предыдущий инфаркт миокарда или инсульт, или подтверждение другого атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, диабет II типа, дислипидемии ЛПВП (липопротеиды высокой плотности), гипертрофию левого желудочка, которая была установлена на ЭКГ или при эхокардиографии, курение.

Первичная конечная точка исследования была комбинированной и состояла из летальных осложнений ИБС или нелетального инфаркта миокарда. Среди вторичных конечных точек: частота возникновения сердечной недостаточности (составляющая комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки) была достоверно выше в группе, принимавшей амлодипин, по сравнению с группой, принимавшей хлорталидон. Не было отмечено достоверной разницы в летальности по каким либо причинам между терапией на основе амлодипина и терапией на основе хлорталидону.

*Свойства общие для периндоприла и амлодипина.*

Исследование ASCOT-BLPA (Anglo-Scandinavian Cardiac outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm) по изучению заболеваемости и летальности было проведено с участием пациентов с АГ и имели не менее 3 из следующих кардиоваскулярных

факторов риска: гипертрофия левого желудочка (обнаружена по данным ЭКГ или эхокардиографии), другие отклонения, обнаруженные на ЭКГ, сахарный диабет II типа, заболевания периферических артерий, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, мужской пол, возраст от 55 лет, микроальбуминурия или протеинурия, курение, соотношение уровня общего холестерина плазмы к холестерину ЛПВП 6 и более, семейный анамнез раннего возникновения ИБС.

Основной целью исследования было оценить и сравнить долговременные эффекты двух режимов длительной антигипертензивной терапии на комбинированную конечную точку - нелетального инфаркта миокарда (включая немой инфаркт миокарда) и летальные осложнения ИБС, а именно - амлодипина в комбинации с периндоприлом, который прилагался в случае необходимости снижения давления, по сравнению с терапией ателололом в сочетании с диуретиком бендрофлуметиазид, что прилагался в случае необходимости снижения давления.

В конце исследования большинство пациентов получала минимум два антигипертензивные средства, но были и такие, которые получали монотерапию амлодипином и ателололом.

По результатам исследования отмечалось недостоверное снижение первичной конечной точки, состояла из нелетального инфаркта миокарда (включая бессимптомное инфаркт миокарда) и летальных осложнений ИБС в группе пациентов, получавших комбинацию амлодипин / периндоприл по сравнению с группой ателолол / бендрофлуметиазид. Однако наблюдалось достоверное снижение всех показателей вторичных конечных точек (за исключением летальной и нелетальной сердечной недостаточности) в группе пациентов, получавших амлодипин / периндоприл.

#### *Фармакокинетика.*

Скорость и степень всасывания периндоприла и амлодипина как монопрепаратов, так и в составе фиксированной комбинации Ам-Алитерме достоверно не отличаются.

#### *Периндоприл.*

##### *Абсорбция.*

После приема периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1:00. Период полураспада периндоприла в плазме крови составляет 1:00.

Периндоприл является пролекарством. 27% от общего количества принятого периндоприла достигает кровотока в виде активного метаболита - периндоприлата. Кроме активного метаболита - периндоприлата, препарат образует 5 метаболитов, которые являются неактивными. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема.

Прием пищи уменьшает преобразования периндоприла в периндоприлата, следовательно, уменьшается его биодоступность, поэтому суточную дозу периндоприла терт-бутиламину рекомендуется принимать однократно утром перед едой.

##### *Распределение.*

Отмечается линейная зависимость между дозой периндоприла и его концентрацией в плазме крови. Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет примерно 0,2 л / кг.

Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20%, главным образом из АПФ, но этот показатель является дозозависимым.

Вывод.

Периндоприлат выводится с мочой. Период окончательного полувыведения несвязанной фракции составляет примерно 17 часов. Стадия равновесной концентрации в плазме крови достигается через 4 дня от начала лечения.

Вывод периндоприлата замедляется у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью (см. Раздел «Особенности применения»). Поэтому обычное медицинское наблюдение будет включать частый мониторинг уровня креатинина и калия.

Печеночная недостаточность.

Диализный клиренс периндоприлата - 70 мл / мин.

Кинетика периндоприла изменяется у *больных циррозом печени* печеночный клиренс периндоприла уменьшается вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата, не уменьшается. Следовательно, таким больным не нужно корректировать дозу (см. Раздел «Особенности применения»).

*Амлодипин.*

Абсорбция, распределение, связывание с белками плазмы крови.

После приема терапевтических доз амлодипина он хорошо всасывается и достигает максимальной концентрации в крови через 6-12 часов после приема. Биодоступность составляет от 64% до 80%. Объем распределения составляет примерно 21 л / кг. Исследования *in vitro* показали, что примерно 97,5% циркулирующего в крови амлодипина связывается с белками плазмы.

Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Метаболизм / вывода.

Период полувыведения из плазмы составляет примерно 35-50 часов, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки.

Амлодипин главным образом метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. 60% метаболитов выводится с мочой и 10% - в неизменном виде.

*Пациенты пожилого возраста.*

Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови у людей пожилого возраста и молодых пациентов одинаков. У пациентов пожилого возраста отмечается тенденция к снижению клиренса амлодипина и, соответственно, увеличение показателя AUC и периода полувыведения. Повышение показателя AUC и времени полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовало возрастным особенностям исследуемых пациентов.

### *Печеночная недостаточность.*

Существует очень ограниченное количество клинических данных относительно назначения амлодипина пациентам с нарушением функции печени. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижается, это приводит к увеличению периода полувыведения и повышению показателя AUC примерно на 40-60%.

### **ПОКАЗАНИЯ**

Артериальная гипертензия и / или ишемическая болезнь сердца (если необходимо лечение периндоприлом и амлодипином).

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- повышенная чувствительность к действующим веществам (или к любым другим ингибиторам АПФ, или к производным дигидропиридина) или к вспомогательному веществу;
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ
- врожденный или идиопатический ангионевротический отек
- тяжелая артериальная гипотензия
- шок, включая кардиогенный шок
- обструкция выхода из левого желудочка (например, стеноз аорты тяжелой степени);
- сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда с нестабильной гемодинамикой;
- беременность или планирование беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- одновременное применение с препаратами, которые содержат действующее вещество алискирен, пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup>) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» )
- одновременное применение с сакубитрилом / вальзартаном (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- экстракорпоральных методов лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки (см. Раздел «Особенности применения»).

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ**

Все предостережения, связанные с каждым из компонентов препарата, касаются фиксированной комбинации Ам-Алитерме.

*Для периндоприла.*

Данные клинических исследований свидетельствуют, что двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) путем одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном ассоциируется с более высокой частотой побочных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением одного препарата, влияющего на РААС (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

*Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию.*

Некоторые лекарственные средства или терапевтические классы лекарственных средств могут вызвать гиперкалиемию, а именно: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), гепарин, иммуносупрессоры, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм и фиксированная комбинация из сульфаметоксазол (Бисептол). Одновременный прием указанных лекарственных средств повышает риск возникновения гиперкалиемии.

Одновременное применение противопоказано (см. «Противопоказания»).

*Алискирен.*

У больных сахарным диабетом, или пациентов с нарушенной функцией почек риск возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек и сердечнососудистой заболеваемости и летальности повышается.

*Экстракорпоральные методы лечения.*

Экстракорпоральные методы лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием определенных мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например, полиакрилонитриловых) и аферез липопротеидов низкой плотности с применением декстрана сульфата, за повышенного риска развития анафилактических реакций тяжелой степени (см. раздел «Противопоказания»). В случае необходимости проведения такого лечения следует рассмотреть возможность использования диализной мембраны другого типа или применения другого класса антигипертензивных средств.

*Сакубитрил / валсартан.*

Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом / валсартаном противопоказано, поскольку одновременное ингибирование неприлизину и АПФ может привести к повышению риска развития ангионевротического отека. Начинать применение сакубитрилу / валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу / валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Не рекомендуется одновременное применение.

*Алискирен.*

В любых других пациентов, как и у больных сахарным диабетом или пациентов с нарушенной функцией почек, риск возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек и кардиоваскулярной заболеваемости и летальности повышается.

*Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина.*

По опубликованным данным известно, что у пациентов с установленным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина сопровождалось повышением частоты возникновения артериальной гипотензии, обмороки, гиперкалиемии и ухудшением функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией препаратами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (то есть комбинация ингибитора АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II) может быть применена в индивидуальных случаях с тщательным контролем функции почек, уровня калия и артериального давления.

*Эстрамустин.*

Существует риск увеличения частоты возникновения побочных реакций, таких как ангионевротический отек (ангионевротический отек).

*Бисептол (триметоприм / сульфаметоксазол).*

У пациентов, которые одновременно применяют ко-тримоксазол, возможно повышение риска развития гиперкалиемии (см. Раздел «Особенности применения»).

*Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид и другие), соли калия.*

Возникновение гиперкалиемии (возможно, летальной) особенно у пациентов с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемический эффект). Указанные препараты не рекомендованы для одновременного применения с периндоприлом (см. Раздел «Особенности применения»). Однако если одновременное назначение этих веществ необходимо, их следует применять с осторожностью и проводить частый контроль калия плазмы крови. О применении спиронолактона при сердечной недостаточности см. раздел «Препараты, одновременное назначение с которыми требует особого внимания».

*Литий.*

Одновременный прием лития и ингибиторов АПФ не рекомендуется из-за возможности обратного увеличения концентрации лития в сыворотке крови и, соответственно, повышение его токсичности (тяжелой нейротоксичности). Однако если необходимость такой комбинации является обоснованной, следует тщательно контролировать уровень концентрации лития в сыворотке крови.

Препараты, одновременное назначение с которыми требует особого внимания.

*Сахароснижающие средства (инсулин, пероральные сахароснижающие средства).*

Эпидемиологические исследования предполагают, что одновременное применение ингибиторов АПФ и сахароснижающих средств (инсулин, пероральные сахароснижающие средства) может привести к усилению сахароснижающего эффекта с риском развития гипогликемии. Чаще всего этот феномен может возникать в первые недели комбинированного лечения и в случае почечной недостаточности.

#### *Диуретики.*

У пациентов, принимающих диуретики, и особенно у тех, у кого нарушен водно-электролитный баланс, возможно чрезмерное снижение артериального давления после начала лечения ингибиторами АПФ. Вероятность развития гипотензивного эффекта снижается в случае отмены диуретика, повышение объема циркулирующей крови или потребления соли до начала терапии периндоприлом, которую следует начинать с низких доз с постепенным увеличением. При артериальной гипертензии, когда предварительно назначен диуретик мог вызвать недостаточность воды / электролитов, его необходимо отменить перед началом лечения ингибитором АПФ (в таких случаях прием диуретика может быть возобновлен со временем) или назначить ингибитор АПФ в низкой дозе с постепенным ее повышением. При застойной сердечной недостаточности на фоне приема диуретика прием ингибитора АПФ следует начинать с минимальной дозы, возможно, после снижения дозы диуретика. В любом случае необходимо контролировать функцию почек (уровень креатинина) в течение первых недель лечения ингибитором АПФ.

#### *Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон).*

Особого внимания требует одновременное применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки с низкими дозами ингибитора АПФ. В случае несоблюдения рекомендаций по назначению такой комбинации существует риск возникновения гиперкалиемии (возможно, летальной) при лечении пациентов с сердечной недостаточностью II - IV класса по NYHA и фракцией выброса <40%, которые ранее лечились ингибиторами АПФ и петлевым диуретиком. Перед назначением такой комбинации следует удостовериться в отсутствии гиперкалиемии и нарушения функции почек. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг калиемии и креатининемии еженедельно во время первого месяца лечения и ежемесячно в дальнейшем.

#### *Рацекадотрил.*

Известно, что лечение ингибиторами АПФ (например, периндоприлом) может вызвать развитие ангионевротического отека. Этот риск может увеличиваться при одновременном применении с рацекадотрилом (лекарственным средством, которое используется для лечения острой диареи).

#### *Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус).*

Пациенты, одновременно принимающих ингибиторы mTOR, могут принадлежать к группе повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Особенности применения»).

*Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), в том числе аспирин  $\geq 3$  г в сутки.*

Возможно ослабление антигипертензивного эффекта при одновременном применении ингибиторов АПФ с НПВС такими как: ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы ЦОГ-2, неселективные НПВС. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может привести к увеличению риска ухудшения функции почек, в том числе вероятности развития острой почечной недостаточности, повышение уровня калия в плазме крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек в анамнезе. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, в частности у пациентов пожилого возраста. Пациентам необходимо восстановить водный баланс и контролировать функцию почек в начале лечения такой комбинацией и периодически в течение лечения.

Препараты, одновременное назначение с которыми требует.

*Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вильдаглиптин).*

У пациентов, которым суждено комбинацию глиптину и ингибитора АПФ повышается риск возникновения ангиоэдемы вследствие того, что глиптин снижает активность дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV).

*Симпатомиметики .*

Могут ослаблять гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

*Золото .*

При одновременном применении ингибиторов АПФ, включая периндоприл и инъекционных препаратов золота (натрия ауротиомалат), редко могут возникнуть реакции, подобные тем, что возникают при применении нитратов (покраснение лица, приливы, тошнота, рвота и гипотензия).

*Для амлодипина.*

Не рекомендуется одновременное применение.

*Дантролен (инфузия).*

В экспериментальных исследованиях после применения верапамила и дантролена внутривенно наблюдались фибрилляция желудочков сердца с летальным исходом и кардиоваскулярный коллапс в сочетании с гиперкалиемией. Учитывая возможность возникновения гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного назначения антагонистов кальция, таких как амлодипин, пациентам со злокачественной гипертермией и в которых существует предположение о злокачественной гипертермии.

Препараты, одновременное применение с которыми требует особой осторожности.

*Индукторы CYP3A4.*

При одновременном применении известных индукторов CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может колебаться. Поэтому необходимо контролировать артериальное давление и корректировать дозу препарата во время и после одновременного применения, особенно с мощными индукторами CYP3A4 (рифампицин, гиперикум перфоратум).

*Ингибиторы CYP3A4.*

Одновременное применение амлодипина с высокоактивными или умеренными ингибиторами СYP3A4 (ингибиторами протеаз, противогрибковыми производными имидазола и триазола, макролидами, такими как эритромицин или кларитромицин, верапамилом или дилтиаземом) может вызвать повышение концентрации амлодипина. Клиническое проявление вышеупомянутых фармакокинетических изменений может быть более выраженным у пациентов пожилого возраста. В таких случаях необходимо проводить клинический мониторинг и корректировать дозу. Существует повышенный риск возникновения гипотензии у пациентов, принимающих кларитромицин в комбинации с амлодипином. Таким пациентам рекомендуется тщательное наблюдение.

Препараты, одновременное назначение с которыми требует.

При применении амлодипина с другими лекарственными средствами с антигипертензивными свойствами возможно придания антигипертензивных эффектов.

#### *Такролимус.*

При одновременном назначении амлодипина существует риск повышения уровня такролимуса в крови. Во избежание токсического воздействия такролимуса необходимо контролировать его уровень в крови и при необходимости подбирать дозу пациентам, которым добавляется амлодипин.

#### *Ингибиторы механистической мишени рапамицина (mTOR).*

Такие ингибиторы mTOR, как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами СYP3A. Амлодипин относится к ингибиторов СYP3A слабого действия. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может увеличивать концентрацию ингибиторов mTOR.

#### *Циклоспорин.*

Исследование взаимодействия циклоспорина и амлодипина с участием здоровых добровольцев или других людей не проводили. Исключение составляют пациенты после трансплантации почки, у которых наблюдались колебания концентрации циклоспорина с повышением в среднем от 0% до 40%. Пациентам после трансплантации почки, принимающих амлодипин и циклоспорин, следует контролировать уровень циклоспорина в крови и при необходимости уменьшить дозу циклоспорина.

#### *Симвастатин.*

Применение амлодипина в дозе, кратной 10 мг в комбинации с 80 мг симвастатина привело к 77% -го увеличения концентрации симвастатина по сравнению с его приемом в монотерапии. Пациентам следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг в сутки.

#### *Другие комбинации.*

В клинических исследованиях по взаимодействию доказано, что амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина.

При одновременном применении амлодипина и грейпфрутов или грейпфрутового сока возможно повышение биодоступности амлодипина и, соответственно, у некоторых пациентов возможно усиление гипотензивного эффекта.

*Общие свойства периндоприла и амлодипина.*

Препараты, одновременное применение с которыми требует особой осторожности.

*Баклофен.*

Усиливает антигипертензивный эффект. Необходимо контролировать артериальное давление и функцию почек, при необходимости - проводить коррекцию дозы.

Препараты, одновременное назначение с которыми требует.

- *Антигипертензивные средства (такие как  $\beta$ -блокаторы) и вазодилататоры:*

одновременное применение этих средств может усилить гипотензивный эффект периндоприла и амлодипина; одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами может вызвать снижение артериального давления, поэтому их следует назначать с осторожностью.

- *ГКС, тетракозактид:* ослабление антигипертензивного эффекта (из-за задержки воды и солей ГКС).

-  *$\alpha$ -блокаторы (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин):* усиливают антигипертензивный эффект и повышают риск возникновения ортостатической гипотензии.

- *амифостин:* может усиливать антигипертензивный эффект амлодипина.

- *Трициклические антидепрессанты / антипсихотропни средства / анестетики:* усиливают антигипертензивный эффект и повышают риск возникновения ортостатической гипотензии.

## **ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ**

Все предостережения, связанные с каждым из компонентов препарата, касаются фиксированной комбинации Ам-Алитерме.

*Для периндоприла.*

*Гиперчувствительность / ангионевротический отек.*

При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, сообщали о редких случаях возникновения ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и / или гортани (см. Раздел «Побочные реакции»). Это может произойти в любое время во время лечения. В таких случаях необходимо срочно прекратить прием лекарственного средства Ам-Алитерме и установить необходимый контроль за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов. В случаях, когда отек распространяется только в зоне лица и губ, состояние пациента обычно улучшается без лечения, назначение антигистаминных препаратов может быть полезным для уменьшения симптомов.

Ангионевротический отек, связанный с отеком гортани, может привести к летальному исходу. В случаях, когда отек распространяется на язык, голосовую щель или

гортань с возможным возникновением обструкции дыхательных путей, необходимо срочное проведение неотложной терапии, которая может включать введение адреналина и / или поддержания проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под постоянным медицинским наблюдением до полного и устойчивого исчезновения симптомов.

Пациенты с ангионевротический отек в анамнезе, не был связан с приемом ингибиторов АПФ, могут иметь повышенный риск возникновения ангионевротического отека при приеме ингибиторов АПФ (см. Раздел «Противопоказания»).

У пациентов во время лечения ингибиторами АПФ сообщали о редких случаях возникновения интестинальной ангиоэдемы. У таких пациентов отмечался боль в животе (с тошнотой и рвотой или без них); в некоторых случаях предварительного ангионевротического отека лица не наблюдалось и уровень С-1 эстеразы был в норме. Диагноз интестинальной ангиоэдемы было установлено во время компьютерной томографии или ультразвукового исследования или во время хирургического вмешательства. После отмены ингибитора АПФ симптомы ангионевротического отека исчезали. При проведении дифференциального диагноза абдоминальной боли, возникающей у пациентов на фоне приема ингибиторов АПФ, необходимо учитывать возможность возникновения интестинальной ангиоэдемы (см. Раздел «Побочные реакции»).

#### *Сакубитрил / валсартан.*

Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Противопоказания»). Начинать применение сакубитрилу / валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. В случае прекращения лечения сакубитрилом / вальсартаном терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу / валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Другие ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП) (например, рацекадотрил).*

Одновременное применение других ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП) (например, рацекадотрилу) и ингибиторов АПФ может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Поэтому перед началом лечения ингибиторами НЭП (например, рацекадотрилом) у пациентов, которые применяют периндоприл, следует провести тщательную оценку соотношения польза / риск.

#### *Ингибиторы mTOR (например сиролимус, эверолимус, темсиролимус).*

Пациенты, одновременно лечатся ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимусом, темсиролимусом), могут принадлежать к группе повышенного риска развития ангионевротического отека (например отека дыхательных путей или языка, с нарушением функции дыхания или без) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

*Анафилактоидные реакции во время плазмафереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).*

Сообщалось о редких случаях возникновения опасных для жизни анафилактических реакций у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время проведения плазмафереза ЛПНП с использованием декстрасульфата. Развития анафилактоидных реакций можно избежать, если перед проведением каждого плазмафереза временно прекращать лечение ингибиторами АПФ.

*Анафилактоидные реакции во время десенсибилизирующей терапии.*

Сообщалось о возможности возникновения анафилактоидных реакций у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизации содержащих пчелиный яд. Этих реакций можно избежать при временном прекращении применения ингибиторов АПФ, но реакции могут возникнуть вновь при неосторожном возобновлении лечения.

*Нейтропения / агранулоцитоз / тромбоцитопения / анемия.*

Среди пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, были зарегистрированы случаи нейтропении / агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других факторов риска нейтропения возникает редко. Периндоприл следует назначать очень осторожно пациентам с коллагенозами, во время терапии иммуносупрессоров, аллопуринолом или прокаинамидом, или при сочетании этихотягочающих факторов, особенно если есть нарушения функции почек. Если периндоприл назначать таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Также пациенты должны знать, что необходимо извещать о любое проявление инфекционного заболевания (боль в горле, лихорадка).

*Реноваскулярная гипертензия.*

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки при лечении ингибиторами АПФ повышается риск возникновения артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. Раздел «Противопоказания»). Применение диуретиков может быть благоприятным фактором. Снижение функции почек может сопровождаться лишь незначительными изменениями уровня креатинина в сыворотке крови даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС).*

Существуют данные, что одновременный прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск возникновения гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если лечение с одновременным применением двух блокаторов РААС считается абсолютно необходимым, оно может происходить только под наблюдением специалиста и при частого тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и артериального давления. Ингибиторы АПФ и

блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

#### *Первичный альдостеронизм.*

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не отвечают на лечение антигипертензивными лекарственными средствами, которые действуют путем подавления ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому таким пациентам применять данный препарат не рекомендуется.

#### *Гипотензия.*

Ингибиторы АПФ могут вызвать резкое снижение артериального давления. Симптоматическая гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной гипертензией и чаще возникает у пациентов с гиповолемией, например, при терапии диуретиками, при бессолевой диеты, при гемодиализе, диареи или рвоты, или у пациентов с тяжелой ренин-зависимой гипертензией (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»). У пациентов с высоким риском возникновения симптоматической гипотензии, а также пациентам с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями, в которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта, во время лечения Ам-Алитерме следует тщательно контролировать артериальное давление, функцию почек,

При возникновении гипотензии пациента необходимо перевести в горизонтальное положение и, в случае необходимости, ввести внутривенно 0,9% раствор хлорида натрия. Транзиторная гипотензия в начале лечения не является противопоказанием для дальнейшего приема препарата, который обычно можно продолжать, после восстановления ОЦК и нормализации артериального давления.

#### *Стеноз аортального и митрального клапанов / гипертрофическая кардиомиопатия.*

Ингибиторы АПФ следует назначать с осторожностью пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выхода из левого желудочка (аортальный стеноз или гипертрофическая кардиомиопатия).

#### *Нарушение функции почек.*

При почечной недостаточности (клиренс креатинина <60 мл / мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз каждого из компонентов препарата (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Рутинный мониторинг уровня калия и креатинина в крови является частью обычной медицинской практике для пациентов с нарушением функции почек (см. Раздел «Побочные реакции»). На фоне приема ингибиторов АПФ у некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки возможно обратимое повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. Это более характерно для пациентов с почечной недостаточностью. Наличие реноваскулярной гипертензии повышает риск возникновения тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, у которых до начала лечения не было выявлено реноваскулярная заболеваний, развивалось повышение мочевины и креатинина сыворотки крови, обычно незначительное и

временное, особенно когда периндоприл назначали одновременно с диуретиком. Это более характерно для пациентов с уже существующим нарушением функции почек.

#### *Печеночная недостаточность .*

Редко прием ингибиторов АПФ был связан с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и развивается в молниеносный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм возникновения этого синдрома неизвестен. Пациенты, у которых на фоне приема ингибитора АПФ развивается желтуха или происходит значительное повышение уровня печеночных ферментов, должны прекратить прием ингибитора АПФ и получить соответствующее медицинское обследование и лечение (см. Раздел «Побочные реакции»).

#### *Расовый фактор.*

Ингибиторы АПФ чаще вызывают возникновение ангионевротического отека у пациентов негроидной расы, чем у пациентов другой расы. Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл менее эффективно снижает артериальное давление у пациентов негроидной расы с гипертензией, чем у пациентов других рас, что, возможно, объясняется низким уровнем ренина в плазме крови этих пациентов.

#### *Кашель.*

Сообщалось о возникновении кашля во время приема ингибиторов АПФ. Этот кашель является непродуктивным, длительным и прекращается после отмены препарата. Кашель, вызванный приемом ингибиторов АПФ, должен быть частью дифференциального диагноза кашля.

#### *Хирургическое вмешательство / анестезия.*

При хирургическом вмешательстве или при проведении анестезии, особенно при применении анестетика, который приводит к снижению артериального давления, Ам-Алитерме может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторного высвобождения ренина. Препарат следует отменить за 1 день до хирургического вмешательства. Если развилась гипотензия и считается, что она вызвана именно этим механизмом, состояние больного можно нормализовать увеличением объема циркулирующей крови.

#### *Гиперкалиемия.*

У некоторых пациентов на фоне приема ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, отмечалось увеличение концентрации калия в сыворотке крови. К факторам риска возникновения гиперкалиемии относятся почечная недостаточность или снижение функции почек, возраст (70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные состояния, такие как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), с пищевыми добавками, содержащими калий, или заменителями соли с калием; или прием других препаратов, вызывающих повышение концентрации калия в сыворотке крови (гепарин). Применение пищевых добавок, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков или заменителей соли с калием, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезный, иногда летальный аритмии. Если одновременное применение

периндоприла и любой из вышеупомянутых веществ считается уместным, их следует применять с осторожностью и часто контролировать уровень калия в сыворотке крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Пациентам с сахарным диабетом*, принимающих пероральные сахароснижающие средства или получают инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень гликемии в течение первого месяца терапии ингибиторами АПФ (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Для амлодипина.*

Безопасность и эффективность применения амлодипина в состоянии гипертонического криза доказано не было.

*Пациенты с сердечной недостаточностью.*

Назначать амлодипин следует с осторожностью. В длительном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени III-IV ФК по NYHA при применении амлодипина частота случаев развития ангионевротического отека легких была выше по сравнению с применением плацебо (см. Раздел «Фармакологические»). Антагонисты кальция, включая амлодипин, необходимо назначать с осторожностью пациентам с застойной сердечной недостаточностью, так как они могут повышать риск развития кардиоваскулярных событий и летальности в будущем.

*Печеночная недостаточность.*

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина является удлинённым и значение AUC - высокое. Поэтому лечение амлодипином необходимо начинать с низких доз и с осторожностью как в начале лечения, так и при повышении доз. Пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени может потребоваться постепенный подбор доз и тщательный мониторинг.

*Пациенты пожилого возраста.*

Повышение доз у пациентов пожилого возраста должно происходить с осторожностью (см. Разделы «Фармакологические» и «Способ применения и дозы»).

*Пациенты с почечной недостаточностью.*

Амлодипин можно применять в обычных дозах. Колебания концентрации амлодипина в плазме крови не зависят от степени почечной недостаточности. Амлодипин не выводится при диализе.

*Для препарата Ам-Алитерме.*

Ам-Алитерме можно назначать пациентам с клиренсом креатинина  $\geq 60$  мл / мин и не следует назначать пациентам с клиренсом креатинина  $< 60$  мл / мин. Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор дозы каждого из компонентов препарата в отдельности.

В состав препарата входит *лактоза*, поэтому пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа Не рекомендуется его назначать.

#### *Взаимодействия.*

Одновременное применение лития, калийсберегающих препаратов, пищевых добавок, содержащих калий или дантролена с препаратом Ам-Алитерме не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ ИЛИ КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ**

Применение препарата Ам-Алитерме противопоказано в период беременности.

Применение препарата Ам-Алитерме не рекомендуется в период кормления грудью. В случае необходимости применения препарата кормление грудью следует прекратить.

#### *Беременность.*

Применение *ингибиторов АПФ* противопоказано в период беременности. Убедительных эпидемиологических доказательств тератогенного риска при применении ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности нет, однако нельзя исключать небольшое повышение этого риска. В тех случаях, когда продолжение лечения ингибиторами АПФ считается обязательным, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные антигипертензивные препараты, которые имеют подтвержденные данные о безопасности при применении в период беременности. Если в период лечения подтверждается беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения беременным. Известно, что прием ингибиторов АПФ во время II и III триместров беременности приводит к фетотоксичности (нарушение функции почек, маловодие, замедление формирования костной ткани черепа) и к неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если же прием ингибиторов АПФ имел место во II триместре беременности, рекомендуется ультразвуковое обследование функции почек и строения черепа новорожденного. За новорожденными, чьи матери в период беременности принимали ингибиторы АПФ, следует наблюдать для своевременного выявления и коррекции артериальной гипотензии.

Безопасность применения *амлодипина* у беременных женщин не установлено.

В исследованиях на животных токсическое воздействие на репродуктивность наблюдался при введении высоких доз. Применение препарата в период беременности рекомендуется только в случае отсутствия безопасного альтернативного лечения и когда заболевание имеет большой риск для матери и плода.

#### *Кормления грудью.*

Не рекомендуется применение *периндоприла* в период кормления грудью в связи с отсутствием данных. Во время кормления грудью желательно назначить

альтернативное лечение с более исследованным профилем безопасности, особенно во время кормления новорожденного или недоношенного младенца.

*Амлодипин* проникает в грудное молоко. Доля от материнской дозы, полученной младенцем, оценивалась с межквартальных диапазоном 3-7%, максимум 15%. Влияние амлодипина на младенца неизвестно. Решение о продлении / прекращении кормления грудью или продолжение / прекращение лечения амлодипином следует принимать, учитывая пользу от кормления грудью для ребенка и пользу от лечения амлодипином для матери.

*Фертильность.*

*периндоприл*

Влияние на репродуктивную функцию или фертильность отсутствует.

*амлодипин*

Об обратных биохимических изменениях в головке сперматозоида сообщали в некоторых пациентах, которые лечились блокаторами кальциевых каналов. Клинические данные относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность недостаточны. Известно, что в исследовании на крысах было выявлено побочное действие на фертильность самцов.

## **СПОСОБНОСТЬ ВЛИЯТЬ НА СКОРОСТЬ РЕАКЦИИ ПРИ УПРАВЛЕНИИ АВТОТРАНСПОРТОМ ИЛИ ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ**

Исследования о влиянии препарата Ам-Алитерме на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводили. Амлодипин может оказать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Возможно нарушение реакции водителя в случае возникновения головокружения, головной боли, слабости, утомляемости или тошноты. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Для перорального применения.

Взрослым следует назначать по 1 таблетке в сутки однократно, желательно утром перед едой. Таблетка не подлежит разделу.

Дозу следует подбирать индивидуально для каждого пациента с учетом показаний для применения, течения заболевания и показателей артериального давления. Максимальная суточная доза - 1 таблетка Ам-Алитерме 8 мг / 10 мг в сутки.

По пациентам из групп риска см. «Особенности применения» .

*Пациенты с нарушением функции почек и пациенты пожилого возраста* (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Вывод периндоприлата снижается у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов пожилого возраста, поэтому во время лечения необходимо проводить регулярный контроль уровня креатинина и калия.

Ам-Алитерме можно назначать пациентам с клиренсом креатинина  $\geq 60$  мл / мин и не следует назначать пациентам с клиренсом креатинина  $<60$  мл / мин. Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор дозы каждого из компонентов препарата в отдельности.

При хорошей переносимости дозы амлодипина является одинаковым для пациентов молодого и пожилого возраста. Для пациентов пожилого возраста рекомендуется обычный режим дозирования, но повышение дозы необходимо выполнять с осторожностью.

Концентрация амлодипина в плазме крови не зависит от степени нарушения функции почек.

Амлодипин не выводится при диализе.

*Пациенты с нарушением функции печени (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).*

Отсутствуют рекомендации по дозированию для пациентов с легкой и умеренным нарушением функции печени, поэтому подбор дозы должен быть осторожным, начинать следует с самых низких доз (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Для выбора оптимальной начальной и поддерживающей дозы лекарственного средства пациентам с нарушением функции печени необходимо отдельно подбирать дозу амлодипина и периндоприла. Исследования фармакокинетики амлодипина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не проводили. Пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени прием амлодипина следует начинать с низких доз и постепенно повышать.

## **ДЕТИ**

Ам-Алитерме не рекомендуется назначать детям из-за отсутствия исследований при участии этой группы пациентов.

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

О случаях передозировки препарата Ам-Алитерме не сообщали. Данные по сознательного передозировки амлодипина ограничены.

*Симптомы:* имеющиеся данные предполагают, что прием очень больших доз может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и вероятного возникновения рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной, возможно, длительную системную гипотензию и шок со смертельным исходом.

*Лечение* клинически выраженная гипотензия, вызванная передозировкой амлодипина, требует активного кардиоваскулярной помощи, в частности частого мониторинга функции сердца и дыхательной функции, поднятие конечностей, и требует внимательного слежения за объемом циркулирующей крови и мочеотделением.

Назначение вазоконстриктора может быть полезным в восстановлении тонуса сосудов и артериального давления, если отсутствуют противопоказания. Введение кальция глюконата может помочь устранению последствий блокады кальциевых каналов.

В некоторых случаях уместно промывание желудка. Исследование при участии добровольцев показало, что прием активированного угля через 2:00 после приема 10 мг амлодипина снижает скорость абсорбции амлодипина в организме. В системном кровообращении амлодипин имеет высокий уровень связывания с белками крови, поэтому назначение гемодиализа неэффективно.

Информация о передозировке *периндоприла* ограничена. При передозировке ингибиторов АПФ могут возникнуть гипотензия, циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, пальпитация, брадикардия, головокружение, тревожность и кашель.

При передозировке рекомендуется введение раствора хлорида натрия 0,9%. При возникновении гипотензии пациенту необходимо придать горизонтальное положение. Следует рассмотреть возможность проведения инфузии с ангиотензина II и / или введения катехоламинов. Периндоприл может быть выведен из системного кровообращения с помощью гемодиализа (см. Раздел «Особенности применения»). При возникновении устойчивой к лечению брадикардии может быть рекомендовано применение искусственного водителя ритма. Необходимо установить постоянный мониторинг по основным показателям жизнедеятельности, уровне концентрации электролитов и креатинина в сыворотке крови.

## ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Наиболее частыми побочными реакциями при отдельном применении периндоприла и амлодипина являются: отеки, сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения), извращение вкуса (дисгевзия), парестезии, нарушения зрения (включая двоение), звон в ушах, вертиго, пальпитация, приливы, гипотензия (и связанные с ней симптомы), одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение ритма дефекации, диарея, запор, зуд, сыпь, сыпь, отек суставов (отек лодыжек), спазмы мягкие мышц, повышенная утомляемость, астения.

Побочные реакции классифицированы согласно со словарем стандартизированной медицинской терминологии MedDRA по системам организма со следующей частотой возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто ( $> 1/1000$  до  $<1/100$ ); редко ( $> 1/10000$  до  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ); частота неизвестна (нельзя определить по имеющейся информации).

MedDRA	побочные реакции	частота	
		амлодипин	периндоприл
<b>Системы органов по классификации</b>			
<i>Инфекции и инвазии</i>	ринит	нечасто	Очень редко
<i>Со стороны системы крови и лимфатической системы</i>	эозинофилия	-	нечасто
	Лейкопения / нейтропения (см. Раздел «Особенности применения»)	Очень редко	Очень редко

	Агранулоцитоз или панцитопения (см. Раздел «Особенности применения»)	-	Очень редко
	Тромбоцитопения (см. Раздел «Л-ности применения»)	Очень редко	Очень редко
	Ензимоспецифична гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. Раздел «особенности применения»)	-	Очень редко
<i>Со стороны иммунной системы</i>	гиперчувствительность	Очень редко	нечасто
<i>Нарушение метаболизма и обмена веществ</i>	Гиперкалиемия, что исчезает после отмены препарата (см. Раздел «Особенности применения»)	-	нечасто
	Гипогликемия (см. Разделы «особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)	-	нечасто
	гипонатриемия	-	нечасто
	гипергликемия	Очень редко	-
<i>Со стороны психики</i>	бессонница	нечасто	-
	Нарушения настроения (включая тревогу)	нечасто	нечасто
	депрессия	нечасто	-
	нарушение сна	-	нечасто
<i>Со стороны нервной системы</i>	Сонливость (особенно в начале лечения)	часто	нечасто
	Головокружение (особенно в начале лечения)	часто	часто

	Головная боль (особенно в начале лечения)	часто	часто
	тремор	нечасто	-
	Извращение вкуса (дисгевзия)	нечасто	часто
	гипоэстезия	нечасто	-
	парестезии	нечасто	часто
	обморок	нечасто	нечасто
	спутанность сознания	редко	Очень редко
	гипертонус	Очень редко	-
	периферическая нейропатия	Очень редко	-
	Цереброваскулярные события могут возникать вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска (см. Раздел «Особенности применения»)	-	Очень редко
	Экстрапирамидные расстройства (экстрапирамидные симптомы)	частота неизвестна	-
<i>Со стороны органов зрения</i>	нарушение зрения	часто	часто
	двоение	часто	-
<i>Со стороны органов слуха и лабиринта</i>	Звон в ушах	нечасто	часто
	вертиго	-	часто
<i>Со стороны сердца</i>	пальпитация	часто	нечасто
	тахикардия	-	нечасто
	Стенокардия (см. Раздел «Особенности применения»)	-	Очень редко
	Инфаркт миокарда может возникнуть вследствие	Очень редко	Очень редко

	чрезмерного снижения АД у пациентов группы высокого риска (см. Раздел «Особенности применения»)		
	Аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)	нечасто	Очень редко
<i>Со стороны сосудов</i>	приливы	часто	-
	Гипотензия (и связанные с ней симптомы)	нечасто	часто
	васкулит	Очень редко	нечасто
	синдром Рейно	-	частота неизвестна
<i>Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	одышка	часто	часто
	кашель	нечасто	часто
	бронхоспазм	-	нечасто
	эозинофильная пневмония	-	Очень редко
<i>Со стороны пищеварительной системы</i>	Гепатит, желтуха	Очень редко	-
	Цитолитический или холестатический гепатит (см. Раздел «Особенности применения»)	-	Очень редко
	Повышение уровня печеночных ферментов (преимущественно вызваны холестазом)	Очень редко	-
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	гиперплазия десен	Очень редко	-
	Боль в животе	часто	часто
	тошнота	часто	часто
	рвота	нечасто	часто
	диспепсия	часто	часто

	Изменение ритма дефекации	часто	-
	Сухость во рту	нечасто	нечасто
	диарея	часто	часто
	запор	часто	часто
	панкреатит	Очень редко	Очень редко
	гастрит	Очень редко	-
<i>Со стороны кожи и подкожной ткани</i>	Ангионевротический отек Квинке	Очень редко	-
	Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и / или гортани (см. Раздел «Особенности применения»)	Очень редко	нечасто
	мультиформная эритема	Очень редко	Очень редко
	алопеция	нечасто	-
	пурпура	нечасто	-
	обесцвечивание кожи	нечасто	-
	гипергидроз	нечасто	нечасто
	зуд	нечасто	часто
	Сыпь, сыпь	нечасто	часто
	Крапивница (см. Раздел «Особенности применения»)	нечасто	нечасто
	фотосенсибилизация	Очень редко	нечасто
	пемфигоид	-	нечасто
	Усиление симптомов псориаза	-	редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	-

	эксфолиативный дерматит	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	частота неизвестна	-
<i>Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани</i>	Отек суставов (отек лодыжек)	часто	-
	артралгия	нечасто	нечасто
	миалгия	нечасто	нечасто
	спазмы мышц	часто	часто
	Боль в спине	нечасто	-

<i>Со стороны почек и мочевыделительной</i>	Нарушение мочеиспускания, никтурия, поллакиурия (учащенное мочеиспускание)	нечасто	-
	почечная недостаточность	-	нечасто
	Острая почечная недостаточность	-	Очень редко
<i>Со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	эректильная дисфункция	нечасто	нечасто
	гинекомастия	нечасто	-
<i>общие расстройства</i>	отеки	Очень редко	-
	периферические отеки	-	нечасто
	повышенная утомляемость	часто	-
	Боль в грудной клетке	нечасто	нечасто
	астения	часто	часто
	боль	нечасто	-
	недомогание	нечасто	нечасто
	гипертермия	-	нечасто
<i>исследование</i>	Увеличение массы тела, уменьшение массы тела	нечасто	-
	Повышение уровня мочевины в крови	-	нечасто

	Повышение уровня креатинина в крови	-	нечасто
	Повышение уровня билирубина в крови	-	редко
	Повышение уровня печеночных ферментов	-	редко
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита	-	Очень редко
<i>Повреждения, отравления и осложнения приема</i>	падение	-	нечасто

При применении других ингибиторов АПФ сообщалось о случаях возникновения синдрома нарушения секреции АДГ (СПАДГ). Поэтому можно расценивать СПАДГ как вероятное осложнение, связанное с применением ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, с частотой возникновения очень редко.

#### **СРОК ГОДНОСТИ**

2 года.

#### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить при температуре не выше 30 ° С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **УПАКОВКА**

По 30 таблеток (10×3) в блистере в пачке из картона.

#### **КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА**

По рецепту.