Народна аптека

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІН-АЛІТЕР

(IN-ALITER)

Склад:

діючі речовини: perindopril, indapamide;

1 таблетка містить 2 мг периндоприлу терт-бутиламіну, що еквівалентно 1,669 мг периндоприлу та 0,625 мг індапаміду,

або 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну, що еквівалентно 3,338 мг периндоприлу та 1,25 мг індапаміду,

або 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну, що еквівалентно 6,676 мг периндоприлу та 2,5 мг індапаміду;

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

Лікарська форма. Таблетки.

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

Фармакотерапевтична група.

Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Периндоприл та діуретики. Код АТХ С09В А04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

ІН-АЛІТЕР — це комбінація інгібітору АПФ периндоприлу терт-бутиламіну та сульфонамідного діуретика індапаміду. Його фармакологічна дія зумовлена властивостями кожного компонента (периндоприлу та індапаміду) і їх адитивним синергізмом.

Фармакологічний механізм дії.

Механізм дії, пов’язаний з периндоприлом.

Периндоприл — інгібітор АПФ, що перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (судинозвужувальну субстанцію), додатково стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз та розпад брадикініну (вазодилататорної субстанції) до неактивних гептапептидів.

Інгібування АПФ приводить до:

– зниження секреції альдостерону;

– підвищення активності реніну в плазмі крові, тоді як альдостерон не чинить негативного впливу;

– зменшення загального периферичного опору судин завдяки переважному впливу на судини м'язів та нирок; при цьому не спостерігається затримки води та солей або рефлекторної тахікардії, навіть у разі тривалого лікування.

Окрім того, периндоприл знижує артеріальний тиск у пацієнтів з нормальним та низьким рівнем реніну в плазмі крові.

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

Периндоприл зменшує роботу серця через:

– вазодилататорну дію на вени (можливо, через зміни у метаболізмі простагландинів) — зменшення переднавантаження;

– зменшення загального опору периферичних судин — зменшення постнавантаження на серце.

Дослідження, проведені за участю пацієнтів із серцевою недостатністю, довели, що застосування периндоприлу приводить до:

– зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків;

– зниження загального опору периферичних судин;

– збільшення серцевого викиду та покращення серцевого індексу;

– збільшення регіонального кровотоку у м'язах.

Значно покращуються показники тестів з фізичним навантаженням.

Механізм дії, пов'язаний з індапамідом.

Індапамід — похідна речовина сульфонамідів з індоловим кільцем, фармакологічно споріднена з тіазидними діуретиками, що діє шляхом інгібування реабсорбції натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів із сечею та меншою мірою — калію і магнію, підвищуючи таким чином сечовиділення та забезпечуючи антигіпертензивну дію.

Характеристика антигіпертензивної дії.

ІН-АЛІТЕР знижує систолічний артеріальний тиск (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією будь-якого віку, що знаходяться як у положенні лежачи, так і стоячи. Антигіпертензивна дія препарату є дозозалежною. Антигіпертензивний ефект триває 24 години. Зниження артеріального тиску досягається менш ніж за один місяць без виникнення тахіфілаксії; припинення лікування не має ефекту відміни.

Антигіпертензивна дія, пов'язана з периндоприлом.

Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при всіх ступенях артеріальної гіпертензії: легкої, помірної та тяжкої. Зниження САТ і ДАТ спостерігається як у положенні лежачи, так і стоячи.

Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4–6 годин після прийому одноразової дози та зберігається впродовж 24 годин.

Периндоприл має високий рівень остаточного блокування інгібітору АПФ (приблизно 80 %) через 24 години після прийому.

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

Припинення терапії не супроводжується ефектом відміни.

Периндоприл має судинорозширювальні властивості, відновлює еластичність великих артерій, коригує гістоморфометричні зміни у резистентності артерій та зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Додавання, у разі необхідності, тіазидного діуретика призводить до додаткового синергізму.

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

Антигіпертензивна дія, пов'язана з індапамідом.

Антигіпертензивна дія індапаміду у монотерапії триває 24 години. Цей ефект проявляється у дозах, в яких діуретичні властивості є мінімальними.

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

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

При перевищенні рекомендованої дози терапевтична дія тіазидних та тіазидоподібних діуретиків не збільшується, тоді як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування є недостатньо ефективним, збільшувати дозу не рекомендується.

Крім того, як було показано у ході досліджень різної тривалості (короткої, середньої та довгої) за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією, індапамід:

- не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності);
- не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

Діти.

Дані про застосування препарату дітям відсутні.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості периндоприлу та індапаміду у складі препарату ІН-АЛІТЕР не відрізняються від властивостей при їх окремому застосуванні.

Фармакокінетичні властивості, пов'язані з периндоприлом.

Абсорбція та біодоступність.

Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується, максимальна концентрація досягається через 1 годину. Період напіввиведення периндоприлу з плазми крові становить 1 годину.

Оскільки прийом їжі зменшує перетворення периндоприлу у периндоприлат, а отже, знижується і його біодоступність, периндоприл рекомендується приймати перорально у одноразовій добовій дозі вранці перед їжею.

Розподіл.

Об’єм розподілу незв’язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг. Зв’язування периндоприлату з білками плазми крові становить 20 %, в основному з АПФ, і є дозозалежним.

Біотрансформація.

Периндоприл є пролікарським засобом. Так, 27 % від прийнятої дози периндоприлу потрапляє у кровотік у вигляді активного метаболіту периндоприлату. Крім активного периндоприлату, периндоприл утворює ще 5 неактивних метаболітів. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3–4 години.

Виведення.

Периндоприлат виводиться із сечею, період остаточного напіввиведення незв’язаної фракції становить приблизно 17 годин. Стан рівноваги досягається через 4 доби.

Лінійність.

Існує лінійний взаємозв’язок між дозою периндоприлу та його концентрацією у плазмі крові.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Виведення периндоприлату зменшується у пацієнтів літнього віку та в осіб із серцевою або нирковою недостатністю.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Для хворих на ниркову недостатність слід адаптувати дозу залежно від ступеня порушення функції нирок (кліренсу креатиніну).

Пацієнти, що знаходяться на діалізі.

Діалізний кліренс периндоприлату становить 70 мл/хв.

Пацієнти з цирозом печінки.

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

Фармакокінетичні властивості, пов’язані з індапамідом.

Абсорбція.

Індапамід швидко та повністю всмоктується у травному тракті.

Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину після перорального прийому.

Розподіл.

Зв’язування з протеїнами плазми крові — 79 %.

Біотрансформація та виведення.

Період напіввиведення становить від 14 до 24 годин (у середньому — 18 годин). Повторний прийом не призводить до кумуляції. Виведення головним чином відбувається із сечею (70 % дози) та фекаліями (22 %) у вигляді неактивних метаболітів.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

У пацієнтів з нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дозування 2 мг/ 0,625 мг:

– есенціальна гіпертензія у дорослих пацієнтів.

Дозування 4 мг/ 1,25 мг:

– есенціальна гіпертензія у дорослих пацієнтів;

– у разі необхідності додаткового контролю артеріального тиску при застосуванні периндоприлу як монотерапії.

Дозування 8 мг/ 2,5 мг:

– артеріальна гіпертензія у пацієнтів, які потребують застосування периндоприлу терт-бутиламіну у дозі 8 мг та індапаміду у дозі 2,5 мг.

Протипоказання.

Протипоказання щодо застосування периндоприлу:

– підвищена чутливість до периндоприлу або до будь-яких інших інгібіторів АПФ;

– ангіоедема (набряк Квінке) в анамнезі, пов’язана з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ;

– уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;

– вагітність або планування вагітності;

– одночасне застосування з препаратами, діючою речовиною яких є аліскірен, хворим на цукровий діабет або пацієнтам з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

– одночасне застосування з комбінацією сакубітрил/валсартан;

– 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»).

Протипоказання щодо застосування індапаміду:

– гіперчутливість до індапаміду або до будь-яких інших сульфонамідів;

– порушення функції нирок тяжкого (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ступеня (для дозувань 2 мг/ 0,625 мг, 4 мг/ 1,25 мг та 8 мг/ 2,5 мг); порушення функцій нирок помірного (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) ступеня (для дозування 8 мг/ 2,5 мг);

– печінкова енцефалопатія;

– тяжке порушення функції печінки;

– гіпокаліємія;

– цей лікарський засіб протипоказано призначати у комбінації з неантиаритмічними препаратами, що може спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

– період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Протипоказання, пов'язані з лікарським засобом ІН-АЛІТЕР:

– підвищена чутливість до будь-якої допоміжної речовини.

Через відсутність достатнього клінічного досвіду ІН-АЛІТЕР не слід застосовувати:

– пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі;

– пацієнтам з нелікованою декомпенсованою серцевою недостатністю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, характерні для периндоприлу та індапаміду.

Нерекомендовані комбінації.

Літій.

Повідомлялося про оборотне збільшення концентрації літію у сироватці крові та підвищення його токсичності під час одночасного застосування літію та інгібіторів АПФ. Одночасне використання із тіазидними діуретиками може призвести до подальшого підвищення рівня літію, що збільшує ризик токсичності комбінації літію та інгібіторів АПФ. Одночасне застосування периндоприлу разом з індапамідом та літієм не рекомендоване, однак якщо це дійсно необхідно, слід ретельно контролювати рівень концентрації літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінації, що потребують особливої уваги.

Баклофен.

Посилює антигіпертензивну дію. Необхідно проводити моніторинг артеріального тиску та функції нирок і у разі необхідності коригувати дозу.

Системні нестероїдні протизапальні лікарські засоби (у тому числі ацетилсаліцилова кислота у дозах > 3 г).

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), наприклад ацетилсаліцилової кислоти у протизапальних дозах (> 3 г), інгібіторів ЦОГ-2 та неселективних НПЗП, може виникати послаблення антигіпертензивного ефекту. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗП може погіршити функцію нирок (не включена гостра ниркова недостатність) та підвищити рівень калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, особливо хворим літнього віку. Пацієнтам необхідно відновити водний баланс до початку лікування та контролювати функцію нирок на початку і впродовж комбінованої терапії.

Комбінації, що потребують уваги.

Іміпраміноподібні (трициклічні) антидепресанти, нейролептичні засоби.

Посилюють антигіпертензивну дію та підвищують ризик розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).

Взаємодії, пов'язані з периндоприлом.

Дані з клінічних досліджень показали, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) за допомогою комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з більш високою частотою несприятливих явищ, таких як гіпотонія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно з монотерапією препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Лікарські засоби, що можуть спричинити гіперкаліємію.

Деякі препарати або терапевтичні класи лікарських засобів можуть спричинити виникнення гіперкаліємії, як-от аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби, гепарини, імуносупресивні засоби, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм. Комбінація цих препаратів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії.

Протипоказані комбінації.

Аліскірен.

Одночасне застосування периндоприлу та аліскірену у хворих на цукровий діабет або пацієнтів з порушеною функцією нирок протипоказано через підвищений ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок і кардіоваскулярної захворюваності та летальності (див. розділ «Протипоказання»).

Екстракорпоральні методи лікування.

Одночасне застосування з екстракорпоральними методами лікування, в результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такими як діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран із високою гідравлічною проникністю (наприклад поліакрилонітрилових) та аферез ліпопротеїдів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату, може призвести до підвищення ризику розвитку анафілактоїдних реакцій тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»). У разі необхідності проведення такого лікування

слід розглянути можливість використання діалізної мембрани іншого типу або застосування іншого класу антигіпертензивних засобів.

Сакубітрил/валсартан.

Одночасне застосування периндоприлу та комбінації сакубітрил/валсартан протипоказано, оскільки комбінація інгібітору непролізину та АПФ може підвищити ризик розвитку ангіодистрофії. Комбінацію сакубітрил/валсартан слід застосовувати не раніше ніж через 36 годин після застосування останньої дози периндоприлу. Периндоприл слід застосовувати не раніше, ніж через 36 годин після застосування останньої дози комбінації сакубітрил/валсартан.

Нерекомендовані комбінації.

Аліскірен.

Одночасне застосування периндоприлу та аліскірену у всіх інших групах пацієнтів, окрім хворих на цукровий діабет або пацієнтів з порушеною функцією нирок, не рекомендовано через підвищений ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок і кардіоваскулярної захворюваності та летальності (див. розділ «Особливості застосування»).

Супутня терапія інгібіторами АПФ та блокаторами рецепторів ангіотензину.

У науковій літературі повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або у хворих на цукровий діабет з ураженням рецепторів одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Застосування подвійної блокади (тобто комбінації інгібітору АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) можливе тільки в індивідуальних випадках з ретельним контролем функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

Естрамустин.

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

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол).

У пацієнтів, що застосовують ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), спостерігається підвищений ризик гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Калійзберігаючі діуретики (триамтерен, амілорид у монотерапії або у комбінації), солі калію.

Інгібітори АПФ зменшують втрату калію, спричинену діуретиками. Калійзберігаючі діуретики, наприклад триамтерен або амілорид, харчові добавки, що містять калій, або замінники солі з калієм можуть призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові (можливо, летального). Таку комбінацію слід призначати з обережністю, із частим контролем рівня калію та проведенням ЕКГ у тих випадках, коли одночасний прийом показаний у зв'язку з наявністю підтвердженої гіпокаліємії.

Комбінації, що потребують особливої уваги.

Протидіабетичні засоби (інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби).

Епідеміологічні дослідження показали що, одночасне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних лікарських засобів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби) може спричинити зниження рівня глюкози в крові та ризик гіпоглікемії. Цей ефект частіше проявляється протягом перших тижнів комбінованого лікування та у пацієнтів з порушеннями функції нирок.

Діуретики.

У пацієнтів, що застосовують діуретики (особливо у яких знижений об'єм рідини та/або кількість споживання солі), може спостерігатися надмірне зниження артеріального тиску на початку терапії інгібіторами АПФ. Зменшення гіпотензивного ефекту може відбуватися після припинення застосування діуретиків шляхом збільшення об'єму рідини та/або прийому солі до початку терапії периндоприлом.

При артеріальній гіпотензії, коли попередня терапія діуретиками могла викликати зниження обсягу рідини та/або кількості солей, діуретичні препарати необхідно відмінити до початку застосування інгібітору АПФ. Після цього можливе повторне введення діуретиків або інгібітору АПФ з поступовим збільшенням дозування.

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, що застосовують діуретики, інгібітори АПФ необхідно призначати після зниження дози діуретиків. Цій групі пацієнтів лікування інгібіторами АПФ слід розпочинати з найменшої дози.

У всіх випадках протягом перших тижнів терапії інгібіторами АПФ необхідно контролювати функцію нирок (рівень креатиніну).

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон).

Одночасне застосування еплеренону або спіронолактону в дозах 12,5–50 мг на добу з інгібіторами АПФ у низьких дозах:

– при лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю II–IV функціональних класів за класифікацією хронічної серцевої недостатності Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) та із фракцією викиду < 40 %, які раніше застосовували інгібітори АПФ та петльові діуретики, існує ризик виникнення гіперкаліємії, потенційно летальної, особливо у разі недотримання рекомендацій щодо призначення такої комбінації;

– перед призначенням цієї комбінації слід упевнитися у відсутності гіперкаліємії та ниркової недостатності;

– рекомендовано проводити ретельний моніторинг калієміі та креатинемії щотижнево протягом першого місяця лікування та щомісячно надалі.

Рацекадотрил.

Відомо, що інгібітори АПФ (наприклад, периндоприл) викликають ангіоневротичний набряк. Ризик підвищується при одночасному застосуванні з рацекадотрилом (препарат, що застосовується при гострій діареї у дорослих).

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

Пацієнти, що застосовують супутню терапію інгібіторами mTOR, мають підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінації, що потребують уваги.

Антигіпертензивні та судинорозширювальні засоби.

Одночасне застосування антигіпертензивних та судинорозширювальних засобів може збільшити гіпертензивну дію периндоприлу. Супутня терапія нітрогліцерином та іншими нітратами або вазодилататорами може додатково знизити кров'яний тиск.

Алопуринол, цитостатики, імунодепресивні засоби, системні кортикостероїди або прокаїнамід.

Одночасне застосування з інгібіторами АПФ підвищує ризик виникнення лейкопенії.

Препарати для анестезії.

Інгібітори АПФ можуть посилювати гіпотензивну дію деяких препаратів, застосовуваних для анестезії.

Гліптини (лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин, вілдагліптин).

При одночасному застосуванні з інгібітором АПФ підвищується ризик виникнення ангіоедеми через зниження активності дипептидилпептидази-IV (ДПП-IV) гліптином.

Симпатоміметики.

Симпатоміметики можуть знизити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

Препарати золота.

Рідко повідомлялося про виникнення реакцій, подібних до тих, що виникають при застосуванні нітратів (почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія), при лікуванні пацієнтів ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) та одночасному застосуванні інгібітору АПФ, включаючи периндоприл.

Взаємодії, пов'язані з індапамідом.

Комбінації, що потребують особливої уваги.

Препарати, які можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Через ризик виникнення гіпокаліємії індапамід слід призначати з обережністю у комбінації з препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», такими як антиаритмічні препарати класу IA (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); класу III (аміодарон, дофетилід, ібутилід, бретиліум, соталол); деякі нейролептики (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифлуоперазин), бензаміди (амісульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (дроперидол, галоперидол), інші нейролептики (пімозид), інші препарати, такі як бепридил, сизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин, пентамідин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, вінкамін внутрішньовенно, метадон, астемізол, терфенадин. Слід запобігати зниженню рівня калію у плазмі крові і у разі необхідності — коригувати його, а також контролювати QT-інтервал.

Препарати, які можуть спричинити гіпокаліємію.

Амфотерицин В внутрішньовенний, глюкокортикоїди та мінералокортикоїди (системної дії), тетракозактид, проносні препарати (що стимулюють перистальтику) підвищують ризик зниження рівня калію у сироватці крові (адитивний ефект). Необхідно контролювати вміст калію у плазмі крові та коригувати його за потреби, зокрема при одночасному лікуванні серцевими глікозидами. Рекомендується застосовувати проносні препарати, що не стимулюють перистальтику.

Препарати наперстянки.

При виникненні гіпокаліємії підвищується токсичність препаратів наперстянки. Необхідно проводити моніторинг рівня калію плазми та ЕКГ-контроль, а також, у разі необхідності, переглянути терапію.

Алопуринол. Одночасне застосування з індапамідом може призвести до підвищення частоти виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Комбінації, що потребують уваги.

Калійзберігаючі діуретики (амілорид спіронолактон, триамтерен).

Існує ризик гіпокаліємії та гіперкаліємія (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю або цукровим діабетом). Необхідно проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові та ЕКГ-контроль, а також, якщо потрібно, відкоригувати призначену терапію.

Метформін.

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

Йодоконтрастні засоби.

У разі дегідратації, пов'язаної із застосуванням діуретиків, зростає ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при призначенні великих доз йодоконтрастних засобів. Необхідно відновити водний баланс, перш ніж призначати йодоконтрастні препарати.

Солі кальцію.

Можливе виникнення гіперкальціємії у зв'язку зі зниженням елімінації кальцію в сечі.

Циклоспорин, такролімус.

Можливе підвищення креатиніну плазми крові без впливу на рівень циркулюючого циклоспорину, навіть якщо немає дефіциту води та натрію.

Кортикостероїди, тетракозактид (при введенні в системний кровообіг).

Зниження антигіпертензивного ефекту (збереження солі та води через кортикостероїди).

Особливості застосування.

Особливі застереження.

Особливі застереження щодо застосування периндоприлу та індапаміду.

Для низькодозової комбінації лікарського засобу ІН-АЛІТЕР не було продемонстровано достовірного зниження небажаних реакцій порівняно з застосуванням відповідних доз її компонентів як монопрепаратів, за винятком гіпокаліємії (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо пацієнт починає застосування одразу двох нових антигіпертензивних діючих речовин, не можна виключити підвищення частоти виникнення ідіосинкратичних реакцій. Для мінімізації такого ризику слід ретельно контролювати стан пацієнта.

Комбінація з літієм.

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

Допоміжні речовини.

До складу лікарського засобу входить лактоза, тому його застосування протипоказане пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози-галактози, недостатністю лактази Лаппа.

Особливі застереження щодо застосування периндоприлу.

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

Існують дані, що при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищується ризик гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Таким чином, не рекомендується подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену.

Якщо терапія з застосуванням подвійної блокади РААС вважається абсолютно необхідною, це повинно відбуватися лише під наглядом спеціалістів з моніторингом функцій нирок, рівнів електролітів та артеріального тиску.

Пацієнтам з діабетичною нефропатією не слід застосовувати одночасно інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II.

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

Комбінація периндоприлу з калійзберігаючими діуретиками, солями калію зазвичай не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія.

Серед пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії, агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозами, під час терапії імуносупресорами, алопуринолом чи прокаїнамідом або при поєднанні цих факторів, особливо на тлі порушення функції нирок. Іноді у вищезазначених пацієнтів можуть розвиватися серйозні інфекції, які у поодиноких випадках не відповідають на інтенсивну антибіотикотерапію. При застосуванні периндоприлу цій групі пацієнтів слід періодично контролювати кількість лейкоцитів крові. Пацієнти мають знати, що необхідно сповіщати про будь-який прояв інфекційного захворювання (наприклад, біль у горлі, пропасницю тощо).

Реноваскулярна гіпертензія.

У пацієнтів з двостороннім стенозом ниркової артерії або одностороннім стенозом ниркової артерії, що застосовують інгібітори АПФ, існує підвищений ризик гіпотензії та ниркової недостатності, терапія діуретиками є додатковим фактором ризику. Втрата функції нирок може виникнути також при незначних змінах рівня креатиніну у сироватці крові навіть у пацієнтів з одностороннім стенозом ниркової артерії.

Гіперчутливість/ангіоедема.

Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення ангіоедеми обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу. Це

може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках необхідно терміново припинити прийом лікарського засобу та встановити нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. Якщо набряк розповсюджується лише у зоні обличчя та губ, стан пацієнта, як правило, покращується без лікування, хоча прийом антигістамінних препаратів може допомогти у зменшенні симптомів.

Ангіоедема, пов'язана із набряком гортані, може призвести до летальних наслідків. У випадках, коли набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань, що може призвести до обструкції дихальних шляхів, необхідне термінове проведення невідкладної терапії, яка може включати підшкірне введення розчину епінефрину 1 : 1000 (0,3–0,5 мл) та/або заходи щодо забезпечення прохідності дихальних шляхів.

Згідно з наявними даними, у пацієнтів негроїдної раси інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоедеми порівняно з представниками інших рас.

Особи з ангіоедемою в анамнезі, яка не була пов'язана з прийомом інгібіторів АПФ, мають підвищений ризик виникнення ангіоедеми під час прийому інгібіторів АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення інтестинальної ангіоедеми у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ. У таких хворих відзначався абдомінальний біль (з нудотою та блюванням або без таких); деякі випадки інтестинальної ангіоедеми не супроводжувалися проявом попередньої ангіоедеми обличчя, рівень інгібітору С1-естерази був у нормі. Діагноз інтестинальної ангіоедеми було встановлено за допомогою комп'ютерної томографії, ультразвукового дослідження або під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітору АПФ симптоми ангіоедеми зникали. У разі виникнення абдомінального болю у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, слід провести диференціальну діагностику, для того щоб виключити інтестинальну ангіоедему.

Супутня терапія інгібіторами mTOR.

У пацієнтів, що супутньо застосовують інгібітори mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус), спотрерігається підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика з порушенням дихання або без такого).

Сакубітрил/валсартан.

Одночасне застосування периндоприлу та комбінації сакубітрил/валсартан протипоказане через підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку. Комбінацію сакубітрил/валсартан слід застосовувати не раніше ніж через 36 годин після застосування останньої дози периндоприлу. Після закінчення терапії комбінацією сакубітрил/валсартан терапію периндоприлом можна розпочинати не раніше ніж через 36 годин після застосування останньої дози комбінації сакубітрил/валсартан. Одночасне застосування інших нейтральних інгібіторів ендопептидази (наприклад, рацекадотрил) та інгібіторів АПФ також збільшує ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Отже, якщо пацієнт отримує периндоприл, перед лікуванням нейтральними інгібіторами ендопептидази (наприклад, рацекадотрил) лікарю необхідно ретельно оцінити співвідношення ризик/користь.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізувальної терапії.

Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення тривалих анафілактоїдних реакцій, що загрожували життю, у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час десенсибілізувальної терапії препаратами, що містять бджолину отруту. Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю особам з алергією, які пройшли курс десенсибілізувальної терапії, та уникати їх призначення під час імунотерапії препаратами, що містять бджолину отруту. Однак у пацієнтів, які потребують призначення як інгібіторів АПФ, так і десенсибілізувальної терапії, таких реакцій можна уникнути завдяки

тимчасовому припиненню застосування інгібітору АПФ щонайменше за 24 години перед проведенням десенсибілізації.

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності.

Рідко у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, під час проведення плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності з використанням декстрансульфату спостерігалися небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Розвитку останніх можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припиняти лікування інгібітором АПФ.

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 поліакрилових мембран (наприклад AN 69®). Таким хворим слід застосовувати інший тип діалізних мембран або призначати інший клас антигіпертензивних препаратів.

Пацієнти після трансплантації нирки.

Дані про застосування периндоприлу терт-бутиламіну пацієнтами після нещодавно перенесеної операції з трансплантації нирки відсутні.

Первинний альдостеронізм.

Зазвичай пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом не реагують на терапію антигіпертензивними препаратами, що діють через інгібування ренін-ангіотензинової системи. Тому застосування периндоприлу пацієнтам з первинним гіперальдостеронізмом не рекомендується.

Артеріальна гіпотензія.

Повідомлялося про виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю та супутньою нирковою недостатністю або без неї. Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії є вірогіднішим в осіб із більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають петльові діуретики у великих дозах, мають гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Для зниження ризику симптоматичної артеріальної гіпотензії на початку терапії та на етапі підбору доз пацієнти повинні знаходитися під ретельним наглядом лікаря (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Такі самі застереження існують для осіб з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може спричинити виникнення інфаркту міокарда або інсульту.

Ішемічна хвороба серця.

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

Вагітність.

Застосування інгібіторів АПФ протипоказане у період вагітності. Жінкам, які планують завагітніти, у разі потреби застосування інгібіторів АПФ необхідно застосовувати альтернативні антигіпертензивні лікарські засоби, які мають підтверджений профіль безпеки для застосування цій категорії пацієнтів. Якщо під час лікування підтверджується вагітність, застосування лікарського засобу необхідно негайно припинити і замінити альтернативною терапією.

Особливі застереження щодо застосування індапаміду.

Печінкова енцефалопатія.

У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидних та тіазидоподібних діуретиків може спричинити виникнення печінкової енцефалопатії. У такому разі застосування діуретиків слід негайно припинити.

Фотосенсибілізація.

При застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків повідомлялося про випадки виникнення реакцій фотосенсибілізації (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи реакції фотосенсибілізації під час лікування прийом діуретика рекомендовано припинити. Якщо ж є потреба у відновленні його застосування, необхідно захистити вразливі ділянки від сонця або джерел штучного ультрафіолету.

Запобіжні заходи.

Запобіжні заходи при застосуванні периндоприлу та індапаміду.

Порушення функції нирок.

У разі наявності ниркової недостатності тяжкого (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ступеня (стосується дозувань 2 мг/ 0,625 мг, 4 мг/ 1,25 мг та 8 мг/ 2,5 мг) та помірного (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) ступеня (стосується дозування 8 мг/ 2,5 мг) лікування препаратом протипоказане.

Якщо під час застосування ІН-АЛІТЕРУ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без явних ознак порушення функції нирок виявлено лабораторні ознаки ниркової недостатності, прийом лікарського засобу необхідно припинити. Можливе відновлення лікування у меншій дозі або лише однією з його складових.

У таких пацієнтів необхідно проводити частий контроль рівня калію та креатиніну: через 2 тижні від початку лікування та далі кожні два місяці у період терапевтичної стабілізації. Випадки виникнення ниркової недостатності спостерігалися переважно в осіб із тяжкою серцевою недостатністю або порушенням функції нирок, а також зі стенозом ниркової артерії.

ІН-АЛІТЕР не рекомендується застосовувати пацієнтам з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки.

Артеріальна гіпотензія і дефіцит води та електролітів.

У пацієнтів з дефіцитом натрію (особливо у разі наявності стенозу ниркових артерій) існує ризик різкого зниження артеріального тиску. Тому необхідно систематично перевіряти наявність симптомів дефіциту води та електролітів, які можуть виникнути при блюванні або діареї. У таких пацієнтів слід регулярно контролювати рівень електролітів у плазмі крові.

При виникненні значної артеріальної гіпотензії може потребуватися внутрішньовенне введення ізотонічного розчину натрію хлориду. Тимчасова гіпотензія не є протипоказанням для подальшого прийому препарату. Після відновлення об’єму циркулюючої крові та нормалізації артеріального тиску лікування препаратом може бути відновлене у нижчій дозі або однією з його складових.

Рівень калію.

Комбінація периндоприлу та індапаміду не виключає можливості виникнення гіпокаліємії, особливо у хворих на цукровий діабет або ниркову недостатність. Як і при застосуванні будь-якого іншого препарату, що містить діуретик, слід проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові.

Запобіжні заходи при застосуванні периндоприлу.

Кашель.

Повідомлялося про виникнення сухого кашлю під час терапії інгібіторами АПФ. Цей кашель є стійким і припиняється лише після відміни препарату. У разі появи кашлю необхідно брати до уваги можливість його ятрогенної етіології. Якщо у лікуванні пацієнта перевага віддається інгібітору АПФ, можна розглядати питання про продовження терапії.

Діти.

Ефективність та непереносимість периндоприлу у дітей та підлітків не встановлені.

Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (у разі наявності серцевої недостатності, дефіциту води та електролітів).

Значна стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи спостерігалася під час гострого дефіциту води та електролітів (сувора безсольова дієта або тривале лікування діуретиками) у пацієнтів з низьким артеріальним тиском, у разі наявності стенозу ниркових артерій, застійної серцевої недостатності або цирозу печінки з набряками та асцитом.

Блокування цієї системи інгібітором АПФ, особливо під час першого прийому та протягом перших двох тижнів лікування, може спричинити різке зниження артеріального тиску та/або підвищення рівня креатиніну в плазмі крові, що підтверджує наявність функціональної ниркової недостатності. Ці явища можуть виникнути у будь-який час та мати гострий початок.

У таких випадках лікування слід розпочинати з меншої дози з поступовим її збільшенням.

Пацієнти літнього віку.

Перед початком лікування слід перевірити функцію нирок та рівень калію у плазмі крові. Для зниження ризику виникнення раптової артеріальної гіпотензії, особливо у разі наявності дефіциту води або електролітів, початкову дозу препарату коригують залежно від змін артеріального тиску.

Пацієнти з атеросклерозом.

Ризик виникнення артеріальної гіпотензії є в усіх пацієнтів, але з особливою обережністю препарат слід призначати особам з ішемічною хворобою серця або недостатністю церебрального кровообігу. Таким хворим лікування слід розпочинати з низької дози.

Пацієнти з реноваскулярною гіпертензією.

Одним з методів лікування реноваскулярної гіпертензії є реваскуляризація. Проте інгібітори АПФ можуть бути корисними для пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією, які чекають на операцію, або якщо така операція неможлива.

ІН-АЛІТЕР не слід призначати пацієнтам з наявним стенозом ниркової артерії або з підозрою на нього. У такому випадку лікування необхідно розпочинати в умовах стаціонару з меншої дози, ніж рекомендована доза препарату. Необхідно контролювати рівень калію, оскільки у деяких пацієнтів спостерігалася ниркова недостатність, яка зникала при відміні препарату.

Серцева недостатність/ тяжка серцева недостатність.

Лікування пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (IV ступеня) або з інсулінозалежним цукровим діабетом (через тенденцію до спонтанного підвищення рівня калію) слід розпочинати під медичним наглядом зі зменшеної початкової дози. Особам з артеріальною гіпертензією та коронарною недостатністю не потрібно припиняти лікування β-блокатором: до нього необхідно додати інгібітор АПФ.

Хворі на цукровий діабет.

Лікування хворих на цукровий діабет, які отримують інсулін (тенденція до підвищення рівня калію), слід розпочинати з мінімальної початкової дози препарату та під ретельним наглядом лікаря.

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

Расові особливості.

Периндоприл, як і інші інгібітори АПФ, менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією, ніж в осіб інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у плазмі крові таких хворих.

Хірургічне втручання/ анестезія.

Інгібітори АПФ можуть спричинити гіпотензивний ефект при проведенні анестезії, особливо під час застосування анестетика, який призводить до зниження артеріального тиску. Тому застосування інгібітору АПФ тривалої дії, такого як периндоприл, рекомендується відмінити за одну добу до хірургічного втручання.

Стеноз аортального або мітрального клапанів/ гіпертрофічна кардіоміопатія.

Необхідно з обережністю призначати інгібітори АПФ пацієнтам з обструкцією виходу з лівого шлуночка.

Печінкова недостатність.

Рідко застосування інгібіторів АПФ було асоційоване з виникненням синдрому, що розпочинається з холестатичної жовтяниці та прогресує до швидкоплинного некрозу печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому неясний. Пацієнтам, у яких під час прийому інгібіторів АПФ розвинулася жовтяниця з підвищенням рівня печінкових ферментів, слід припинити застосування інгібітору АПФ. Таким хворим потрібне відповідне медичне спостереження (див. розділ «Побічні реакції»).

Гіперкаліємія.

У деяких пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність або зниження функції нирок, вік > 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування з калійзберігаючими діуретиками (наприклад спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амілорид), з харчовими добавками, що містять калій, або замінниками солі з калієм; прийом інших препаратів, що спричиняють підвищення концентрації калію у плазмі крові (наприклад гепарин, котримоксазол, відомий як триметоприм/сульфаметоксазол, інші інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, ацетилсаліцилова кислота (≥ 3 г на добу), селективні інгібітори ЦОГ-2, НПЗП, імунодепресанти, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм). Застосування харчових добавок, що містять калій,

калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозної, іноді летальної аритмії. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доцільним, їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий контроль рівня калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Запобіжні заходи при застосуванні індапаміду.

Баланс води та електролітів.

Рівень натрію у плазмі крові.

Перед початком лікування та регулярно надалі слід визначати рівень натрію у плазмі крові. Зниження рівня натрію у сироватці крові спочатку може бути безсимптомним, тому необхідний регулярний контроль. У пацієнтів літнього віку та тих, які страждають на цироз печінки, контроль слід проводити частіше (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»). Будь-який діуретик може спричинити виникнення гіпонатріємії, яка може призвести до серйозних наслідків.

Гіпонатріємія та гіповолемія можуть бути причиною дегідратації та ортостатичної гіпотензії. Втрата іонів хлору може призвести до вторинного компенсаторного метаболічного алкалозу: частота та ступінь цього ефекту незначні.

Рівень калію у плазмі крові.

Зниження рівня калію у плазмі крові з виникненням гіпокаліємії є основним фактором ризику при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Слід запобігати виникненню гіпокаліємії (< 3,4 ммоль/л) у певних категорій хворих з високим ризиком, таких як пацієнти літнього віку, пацієнти, які недостатньо харчуються, приймають багато медикаментів, хворі на цироз печінки, що супроводжується набряками та асцитом, пацієнти з ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю. У таких хворих гіпокаліємія підвищує кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик виникнення аритмій.

Хворі, які мають подовження QT-інтервалу вродженого або ятрогенного генезу, також належать до групи ризику. У таких пацієнтів гіпокаліємія та брадикардія можуть сприяти розвитку аритмій тяжкого ступеня, у тому числі пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», яка може бути летальною.

У всіх вищезазначених випадках необхідний більш частий контроль рівня калію у плазмі крові. Вперше рівень калію в сироватці крові слід визначити на першому тижні лікування.

При виявленні гіпокаліємії рекомендується відкоригувати рівень калію у плазмі крові.

Рівень кальцію у плазмі крові.

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію з сечею і призводити до незначного тимчасового підвищення рівня кальцію у плазмі крові. Виникнення гіперкальціємії може бути пов’язане з недіагностованим гіперпаратиреоїдизмом. У таких випадках слід припинити лікування та обстежити функцію паращитоподібних залоз.

Глюкоза крові.

Контроль рівня глюкози в крові є дуже важливим для хворих на цукровий діабет, особливо при наявності гіпокаліємії.

Сечова кислота.

У пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти можливе збільшення кількості нападів подагри.

Функція нирок та діуретики.

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики найбільш ефективні, коли функція нирок у нормі або порушення є незначними (рівень креатиніну в плазмі крові < 25 мг/л, тобто 220 мкмоль/л у дорослих).

У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну плазми крові слід визначати з урахуванням віку, маси тіла та статі за формулою Кокрофта:

кліренс креатиніну = (140 – вік) × маса тіла/ 0,814 × рівень креатиніну в плазмі крові,

де вік виражений у роках, маса тіла — у кг, рівень креатиніну в плазмі крові — у мкмоль/л.

Цю формулу застосовувати для чоловіків літнього віку. Рівень креатину у жінок визначають шляхом помноження результату на 0,85.

Гіповолемія, спричинена втратою води та натрію внаслідок прийому діуретиків на початку лікування, пов'язана зі зниженням гломерулярної фільтрації. Це може призвести до підвищення рівня сечовини та креатиніну у сироватці крові. Ця транзиторна функціональна ниркова недостатність не має наслідків у пацієнтів з нормальною функцією нирок, але може посилити наявну ниркову недостатність.

Спортсмени.

Спортсмени мають пам'ятати, що ІН-АЛІТЕР містить діючу речовину, що може спричинити позитивну реакцію при проведенні допінг-контролю.

Гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома.

Препарати сульфонамідів або похідних сульфонамідів можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, яка призводить до короткочасної короткозорості та гострої закритокутової глаукоми. Нелікована закритокутова глаукома може призвести до втрати зору. Насамперед відмінити препарат. При неконтрольованому внутрішньоочному тиску може виникнути потреба у терміновому медичному та хірургічному лікуванні. До факторів ризику розвитку закритокутової глаукоми належать застосування сульфонамідів та алергічні реакції на пеніцилін.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Застосування інгібіторів АПФ протипоказане вагітним та жінкам, які планують завагітніти.

Особливі застереження щодо застосування периндоприлу.

Переконливих епідеміологічних доказів тератогенного ризику при застосуванні інгібіторів АПФ протягом І триместру вагітності немає; однак його не можна виключати. У випадках, коли продовження лікування гіпотензивними лікарськими засобами вважається обов'язковим, пацієнтки, які планують вагітність, повинні бути переведені на альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають підтверджені дані про безпеку при застосуванні в період вагітності. Якщо в

період лікування підтверджується вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Відомо, що прийом інгібіторів АПФ протягом II та III триместрів вагітності чинить токсичний вплив на ембріон (порушення функції нирок, маловоддя, уповільнення формування кісткової тканини черепа) та на організм новонародженої дитини (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо ж прийом інгібіторів АПФ мав місце у II та III триместрах вагітності, рекомендовано ультразвукове обстеження функцій нирок та будови черепа новонародженого.

За новонародженими, чиї матері у період вагітності приймали інгібітори АПФ, слід спостерігати для своєчасного виявлення і корекції артеріальної гіпотензії.

Особливі застереження щодо застосування індапаміду.

Наслідком тривалого застосування тіазидного діуретика під час III триместру вагітності може бути зниження об'єму циркулюючої крові вагітної жінки та маточно-плацентарного кровонаповнення, що може спричинити фетоплацентарну ішемію і затримку розвитку плода. Крім того, у рідкісних випадках спостерігалися гіпоглікемія та тромбоцитопенія у новонародженого.

Годування груддю.

ІН-АЛІТЕР протипоказаний у період годування груддю. Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або відміни препарату, враховуючи важливість терапії для матері.

Особливі застереження щодо застосування периндоприлу.

Застосування периндоприлу у період годування груддю не рекомендоване у зв'язку з відсутністю даних щодо його застосування цій категорії пацієнтів. Слід надати перевагу альтернативному лікуванню з доведеним профілем безпеки, особливо у період годування груддю новонародженого або недоношеного немовляти.

Особливі застереження щодо застосування індапаміду.

Індапамід проникає у грудне молоко. Індапамід належить до тіазидоподібних діуретиків, застосування яких у період годування груддю спричиняє пригнічення лактації. Також можуть розвинутися гіперчутливість до похідних сульфонамідів, гіпокаліємія та ядерна жовтяниця.

Фертильність.

Дослідження репродуктивної токсичності не виявили впливу периндоприлу та індапаміду на фертильність у щурів. Вважається, що відсутній вплив на фертильність людини.

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

Діючі речовини периндоприл та індапамід окремо або комбінація у вигляді лікарського засобу ІН-АЛІТЕР не впливають на пильність, але у деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або при одночасному застосуванні з іншими антигіпертензивними препаратами.

Як наслідок, здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами може погіршитися.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

ІН-АЛІТЕР 2 мг/ 0,625 мг.

Застосовувати по 1 таблетці на добу, бажано вранці перед їжею. Таблетку препарату можна розділити на рівні дози. Якщо артеріальний тиск не змінюється після місяця лікування, дозу можна подвоїти.

ІН-АЛІТЕР 4 мг/ 1,25 мг.

Таблетки ІН-АЛІТЕР 4 мг/ 1,25 мг показані пацієнтам, у яких артеріальний тиск відповідно не регулюється монотерапією лише периндоприлом. Звичайна доза становить 1 таблетку на добу за один прийом, бажано вранці перед їжею. Може бути доцільним індивідуальний підбір доз окремих компонентів. Таблетки ІН-АЛІТЕР 4 мг/ 1,25 мг слід призначати, якщо артеріальний тиск відповідно не регулюється таблетками ІН-АЛІТЕР 2 мг/ 0,625 мг. За наявності клінічних показань приймається рішення про безпосередній перехід від монотерапії периндоприлом до прийому таблеток ІН-АЛІТЕР 4 мг/ 1,25 мг.

ІН-АЛІТЕР 8 мг/ 2,5 мг.

Таблетки ІН-АЛІТЕР 8 мг/ 2,5 мг показані для лікування артеріальної гіпертензії як заміна для пацієнтів, які вже приймають периндоприл та індапамід як окремі препарати у таких самих дозах.

Звичайна доза становить 1 таблетку ІН-АЛІТЕР 8 мг/ 2,5 мг на добу за один прийом, бажано вранці перед їжею. Максимальна добова доза становить 1 таблетку ІН-АЛІТЕР 8 мг/ 2,5 мг.

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

Лікування слід розпочинати з рекомендованої дози — 1 таблетка лікарського засобу ІН-АЛІТЕР 2 мг/ 0,625 мг на добу з урахуванням рівня артеріального тиску та функції нирок.

ІН-АЛІТЕР 4 мг/ 1,5 мг: пацієнтам літнього віку лікування слід призначати, враховуючи показники артеріального тиску та функцію нирок.

ІН-АЛІТЕР 8 мг/ 2,5 мг: пацієнтам літнього віку слід визначити рівень креатиніну плазми крові з урахуванням віку, маси тіла та статі. Лікування пацієнтів літнього віку можна розпочинати у разі нормальної функції нирок та після врахування відповіді артеріального тиску на терапію.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

У разі наявності порушень функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ступеня (стосується дозувань 2 мг/ 0,625 мг, 4 мг/ 1,25 мг та 8 мг/ 2,5 мг) лікування препаратом протипоказане. У разі наявності порушень функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) (стосується дозування 8 мг/ 2,5 мг) лікування препаратом протипоказане.

Пацієнти з кліренсом креатиніну ≥ 60 мл/хв не потребують корекції дози.

Звичайне медичне спостереження має включати частий контроль рівня креатиніну та калію у плазмі крові.

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

У разі наявності тяжких порушень функції печінки лікування препаратом протипоказане.

Пацієнти з порушеннями функції печінки помірного ступеня не потребують корекції дози.

Діти.

ІН-АЛІТЕР не слід застосовувати для лікування дітей, оскільки ефективність і переносимість периндоприлу у монотерапії або у комбінації не були встановлені для цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Симптоми.

У разі передозування найчастішою небажаною реакцією є артеріальна гіпотензія, яка іноді може супроводжуватися нудотою, блюванням, судомами, запамороченням, сонливістю, сплутаністю свідомості, олігурією, що може прогресувати до анурії (внаслідок гіповолемії), а також циркуляторним шоком. Можуть виникнути порушення водно-електролітного балансу (зниження рівня калію та натрію у плазмі крові), ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, прискорене серцебиття (пальпітація), брадикардія, тривожність, кашель.

Лікування.

Заходи першої допомоги включають швидке виведення препарату з організму — промивання шлунка та/або застосування активованого вугілля, після цього проводять нормалізацію водно-електролітного балансу в умовах стаціонару.

У разі виникнення значної артеріальної гіпотензії пацієнту потрібно надати горизонтального положення. У разі необхідності слід провести внутрішньовенне введення ізотонічного розчину натрію хлориду або застосувати будь-який інший спосіб відновлення об’єму крові. Також може бути прийняте рішення щодо інфузійного лікування ангіотензином II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів.

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

Побічні реакції.

Застосування периндоприлу інгібує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та сприяє зменшенню втрати калію у плазмі крові, яка зумовлена індапамідом.

Найбільш часті побічні реакції:

– периндоприл: запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія, погіршення зору, вертиго, дзвін у вухах, гіпотонія, кашель, задишка, біль у животі, запор, диспепсія, діарея, нудота, блювання, свербіж, висипання, судоми м’язів та астенія;

– індапамід: реакції гіперчутливості, головним чином дерматологічні, у пацієнтів зі схильністю до алергічних і астматичних реакцій та макулопапульозного висипу.

Під час лікування препаратом можуть спостерігатися нижчезазначені побічні ефекти, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не може бути визначена за наявною інформацією).

Системи органів за MedDRA	Побічні реакції	Частота	
		Периндоприл	Індапамід
Інфекції та інвазії	Риніт	Дуже рідко	-
З боку системи крові та лімфатичної системи	Еозинофілія	Нечасто	-
	Агранулоцитоз	Дуже рідко	Дуже рідко
	Апластична анемія	-	Дуже рідко
	Панцитопенія	Дуже рідко	-
	Лейкопенія	Дуже рідко	Дуже рідко
	Нейтропенія	Дуже рідко	-
	Гемолітична анемія	Дуже рідко	Дуже рідко
	Тромбоцитопенія	Дуже рідко	Дуже рідко
З боку імунної системи	Гіперчутливість (дерматологічні реакції у пацієнтів зі схильністю до алергічних і астматичних реакцій)	-	Часто
Порушення метаболізму та обміну речовин	Гіпоглікемія	Нечасто	-
	Гіперкаліємія, яка зникає після відміни препарату	Нечасто	-
	Гіпонатріємія	Нечасто	Частота невідома
	Гіперкальціємія	-	Дуже рідко
	Дефіцит калію з гіпокаліємією, особливо серйозно у деяких групах високого ризику	-	Частота невідома
З боку психіки	Зміни настрою	Нечасто	-
	Порушення сну	Нечасто	-
	Сплутаність свідомості	Дуже рідко	-
З боку нервової системи	Запаморочення	Часто	-
	Головний біль	Часто	Рідко
	Парестезія	Часто	Рідко

	Дисгевзія	Часто	-
	Сонливість	Нечасто	-
	Синкопе	Нечасто	Частота невідома
	Інсульт (може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з високим ризиком)	Дуже рідко	-
	Печінкова енцефалопатія на фоні печінкової недостатності	-	Частота невідома
З боку органів зору	Порушення зору	Часто	Частота невідома
	Міопія	-	Частота невідома
	Розмитість зору	-	Частота невідома
З боку органів слуху та лабіринту	Вертиго	Часто	Рідко
	Дзвін у вухах	Часто	-
З боку серця	Посилене серцебиття	Нечасто	-
	Тахікардія	Нечасто	-
	Стенокардія	Дуже рідко	-
	Аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь)	Дуже рідко	Дуже рідко
	Інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з високим ризиком	Дуже рідко	-
	Пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (може бути летальною)	-	Частота невідома
З боку судин	Гіпотензія (та пов’язані з нею симптоми)	Часто	Дуже рідко
	Васкуліт	Нечасто	-
	Синдром Рейно	Частота невідома	-
	Кашель	Часто	-

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Диспное	Часто	-
	Бронхоспазм	Нечасто	-
	Еозинофільна пневмонія	Дуже рідко	-
З боку шлунково-кишкового тракту	Біль у животі	Часто	-
	Запор	Часто	Рідко
	Діарея	Часто	-
	Диспепсія	Часто	-
	Нудота	Часто	Рідко
	Блювання	Часто	Нечасто
	Сухість у роті	Нечасто	Рідко
	Панкреатит	Дуже рідко	Дуже рідко
З боку гепатобіліарної системи	Гепатит	Дуже рідко	Частота невідома
	Порушення функції печінки	-	Дуже рідко
З боку шкіри та підшкірної тканини	Свербіж	Часто	-
	Шкірні висипи	Часто	-
	Макуло-папульозні висипи	-	Часто
	Кропивниця	Нечасто	Дуже рідко
	Ангіоневротичний набряк	Нечасто	Дуже рідко
	Пурпура	-	Нечасто
	Гіпергідроз	Нечасто	-
	Реакції фоточутливості	Нечасто	Частота невідома
	Пемфігоїд	Нечасто	-
	Загострення псоріазу	Рідко	-
	Мультиформна еритема	Дуже рідко	-
	Токсичний епідермальний некроліз	-	Дуже рідко
	Синдром Стівенса – Джонсона	-	Дуже рідко
З боку скелетно-м’язової системи та сполучної	Судоми м’язів	Часто	-
	Посилення вже наявного гострого дисемінованого червоного вовчака	-	Частота невідома

тканини	Артралгія, міалгія	Нечасто	-
З боку сечовидільної системи	Ниркова недостатність	Нечасто	-
	Гостра ниркова недостатність	Дуже рідко	Дуже рідко
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Еректильна дисфункція	Нечасто	-
Загальні розлади	Астенія	Часто	-
	Біль у грудях	Нечасто	-
	Слабкість	Нечасто	-
	Периферичні набряки	Нечасто	-
	Гіпертермія	Нечасто	-
	Слабкість	-	Рідко
Дослідження	Підвищення рівня сечовини у крові	Нечасто	-
	Підвищення рівня креатиніну у плазмі крові	Нечасто	-
	Підвищення рівня білірубіну у плазмі крові	Рідко	-
	Підвищення рівня печінкових ферментів	Рідко	Частота невідома
	Зниження рівня гемоглобіну та гематокриту	Дуже рідко	
	Підвищення рівня глюкози у крові	-	Частота невідома
	Підвищення рівня сечової кислоти у крові	-	Частота невідома
	Подовження інтервалу QT на кардіограмі	-	Частота невідома
Ушкодження, отруєння та ускладнення прийому	Падіння	Нечасто	-

При застосуванні інших інгібіторів АПФ повідомлялося про випадки виникнення синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНАДГ). Тому можна розцінювати СНАДГ як можливе ускладнення, пов’язане із застосуванням інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, із частотою виникнення дуже рідко.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.