

Состав

действующие вещества: периндоприла терт-бутиламин и амлодипин;

1 таблетка содержит 8 мг периндоприла терт-бутиламину (что соответствует 6,68 мг периндоприла) и 10 мг амлодипина (что соответствует 13,870 мг амлодипина бесилат);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая крахмал кукурузный; натрия крахмала; кальция хлорид, гексагидрат; натрия гидрокарбонат; кремния диоксид коллоидный магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

8 мг/10 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые со скошенными краями таблетки с насечкой с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Комбинированные препараты ингибиторов АПФ. Ингибиторы АПФ в комбинации с антагонистами кальция. Код АТХ C09B B04.

Фармакодинамика

Скорость и степень всасывания периндоприла и амлодипина как монопрепаратов в составе препарата Амлесса существенно не отличаются.

Периндоприл

Периндоприл является ингибитором АПФ (АПФ), который превращает АПФ. Преобразовательный фермент, или киназа, является экзопептидаза, которая позволяет превращать ангиотензин I в ангиотензин II, а также вызывает распад вазодилаторного агента брадикинина с образованием неактивного гептапептида. Торможение активности АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что сопровождается увеличением активности ренина в плазме (путем ингибирования негативной оценки высвобождения ренина) и уменьшением секреции альдостерона. Поскольку АПФ блокирует брадикинин, торможение активности этого фермента приводит к увеличению активности циркулирующей и локальной калликреин-кининовой системы и, тем

самым, - к активации системы простагландинов. Такой механизм способствует действию ингибиторов АПФ по снижению артериального давления и частично отвечает за появление некоторых побочных эффектов (например кашля).

Периндоприл в организме превращается в активный метаболит - периндоприлата. Другие метаболиты не демонстрируют торможение активности АПФ *in vitro*.

Амлодипин

Амлодипин - антагонист кальция, который блокирует поступление ионов кальция через мембраны в клетки гладких мышц миокарда и сосудов. Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен непосредственным влиянием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии не установлен, но известно, что амлодипин уменьшает ишемию миокарда двумя путями.

Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает ОПСС (постнагрузку), против которого работает сердце. Снижение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде.

Механизм действия амлодипина также, возможно, привлекает расширение основных коронарных артерий и коронарных артериол. Такое расширение увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов со стенокардией Принцметала. У пациентов с артериальной гипертензией дозирования 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (как в положении стоя, так и лежа) в течение всего 24-часового интервала.

У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз в сутки увеличивает общее активное время, время до начала стенокардии и время депрессии 1 мм сегмента ST. Амлодипин снижает частоту стенокардии и уменьшает необходимость приема таблеток нитроглицерина.

Фармакокинетика

Периндоприл

После приема периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови (*C_{max}*) достигается в течение 1 часа. Период полувыведения (*t_{1/2}*) периндоприла из плазмы крови составляет 1 час.

Периндоприл представляет собой пролекарства. 27% от принятой дозы периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита

периндоприлата. Кроме активного периндоприлата периндоприл образует еще 5 неактивных метаболитов. С max периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа.

Поскольку употребление еды уменьшает преобразования периндоприла на периндоприлата, а следовательно, уменьшается и его биодоступность, то периндоприла терт-бутиламин рекомендуется принимать перорально в однократной дозе утром перед приемом пищи.

Существует линейная взаимосвязь 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%, в основном, с АПФ, но является дозозависимым. Периндоприлат выводится с мочой, период окончательного полувыведения несвязанного периндоприлата составляет примерно 17 часов. Состояние равновесия достигается через 4 суток.

Выведение периндоприлата уменьшается у пациентов пожилого возраста и у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью. Поэтому необходимо регулярно проводить мониторинг уровня калия и креатинина.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Кинетика периндоприла изменяется у больных циррозом печени печеночный клиренс основной молекулы уменьшается вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата, не уменьшается. Следовательно, таким больным не нужно корректировать дозу.

Амлодипин

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

T_{1/2} составляет примерно 35-50 часов, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки. Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. 60% от принятой дозы выводится с мочой, а 10% - в неизмененном виде.

Применение у пациентов пожилого возраста. Время, необходимое для достижения максимальной концентрации амлодипина, одинаковое как у пациентов пожилого возраста, так и у более молодых пациентов. У людей пожилого возраста наблюдается тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC (площади под кривой «концентрация/время») и $t_{1/2}$. Рекомендуемый режим дозирования для пациентов пожилого возраста аналогичен, однако увеличение дозы следует проводить с осторожностью.

Применение пациентам с почечной недостаточностью (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Применение пациентам с нарушением функции печени. $T_{1/2}$ амлодипина, как и всех антагонистов кальция, увеличивается у пациентов с нарушениями функции печени.

Показания

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

Противопоказания

- повышенная чувствительность к периндоприлу (или к любым другим ингибиторам АПФ), к амлодипину (или другим дигидропиридинов) или к любому вспомогательному веществу препарата;
- ангионевротический отек в анамнезе после применения любых ингибиторов АПФ;
- идиопатический или наследственный ангионевротический отек;
- тяжелая артериальная гипотензия;
- шок, включая кардиогенный шок;
- обструкция выходного тракта левого желудочка (например выраженный стеноз аорты);
- нестабильная стенокардия;
- сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда (в течение первых 28 дней);
- беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- одновременное применение с препаратами, содержащими действующее вещество алискирен, пациентам, больным сахарным диабетом, или пациентам с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие механизмы» и «Особенности

применения»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Все предостережения, связанные с каждым из компонентов препарата, касаются и препарата Амлесса.

Для периндоприла

Одновременное применение не рекомендуется

Алискирен

Противопоказано (см. «Противопоказания») одновременное применение периндоприла с алискиреном пациентам, больным сахарным диабетом, или пациентам с нарушениями функции почек учитывая повышенный риск возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек, кардиоваскулярной заболеваемости и летальности но не рекомендуется (см. «Особенности применения») всем другим группам пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина

Опубликованы данные о том, 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 таковыми при монотерапии препаратами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Двойная блокада (то есть комбинация ингибитора АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II) может быть применена в индивидуальных случаях и под тщательным контролем функции почек, уровня калия и артериального давления.

Эстрамустин

Повышается риск возникновения побочных реакций, таких как ангионевротический отек (ангионевротический отек).

Калийсберегающие диуретики (например триамтерен, амилорид), соли калия

Возможно возникновение гиперкалиемии (в т.ч. летальной), особенно у пациентов с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемической

эффект). Вышеупомянутые препараты не рекомендованы для одновременного применения с периндоприлом (см. Раздел «Особенности применения»). Однако, если одновременное назначение вышеупомянутых веществ необходимо, их следует применять с осторожностью и проводить частый мониторинг калия в плазме крови.

Литий

При применении ингибиторов АПФ с препаратами лития возможно обратимое повышение концентрации лития в плазме и, соответственно, - повышение риска его токсического действия. Не рекомендуется применять периндоприл с препаратами лития. В случае доказанной необходимости такого применения обязательно следует тщательно контролировать уровень лития в плазме крови (см. Раздел «Особенности применения»).

Одновременное применение, что требует особого внимания

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. Одновременный прием указанных лекарственных средств повышает риск возникновения гиперкалиемии.

Противодиабетические 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. Наиболее вероятно этот феномен может возникать в первые недели комбинированного лечения и у пациентов с почечной недостаточностью.

Баклофен

Усиливается антигипертензивный эффект. В случае необходимости следует контролировать артериальное давление и адаптировать дозу антигипертензивных средств.

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 необходимо 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)

В случае одновременного применения эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки с низкими дозами ингибитора АПФ необходимо иметь в виду, что:

- в случае несоблюдения рекомендаций по назначению данной комбинации существует риск возникновения гиперкалиемии (возможно, летальной) при лечении пациентов с сердечной недостаточностью II-IV класса по NYHA и фракцией выброса <40%, которые предварительно лечились ингибиторами АПФ и петлевым диуретиком;
- перед назначением такой комбинации следует удостовериться в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности;
- рекомендуется проводить тщательный мониторинг калиемии и креатининемии еженедельно во время первого месяца лечения и в дальнейшем ежемесячно.

НПВС, включая ацетилсалициловую кислоту ≥ 3 г/сут

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 нарушениями функции почек в анамнезе. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, в частности у пациентов пожилого возраста. Пациентам следует восстановить водный баланс, а также необходимо уделить внимание мониторинга функции почек сразу после назначения комбинированной терапии и периодически в дальнейшем.

Одновременное применение, что требует внимания

Антигипертензивные средства и вазодилататоры

Одновременное применение антигипертензивных средств может повысить гипотензивный эффект периндоприла. Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами может способствовать дополнительному снижению артериального давления.

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вильдаглиптин)

У пациентов, которым назначена комбинация глиптина и ингибитора АПФ, возможно повышение риска возникновения ангиоэдемы вследствие того, что глиптин снижает активность дипептилпептидазы-IV (ДПП-IV).

Одновременное применение анестетиков, трициклических антидепрессантов или антипсихотропных средств с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления (см. Раздел «Особенности применения»).

Диуретики

У пациентов, принимающих диуретики, и особенно у тех, у кого нарушен водно-электролитный обмен, возможно чрезмерное снижение артериального давления после начала лечения ингибиторами АПФ. Вероятность развития гипотензивного эффекта снижается благодаря отмене диуретика, повышению объема циркулирующей крови или потреблению соли перед началом терапии периндоприлом. Лечение следует начинать с низких доз и постепенно их увеличивать.

Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

Золото. Нитратоподобная реакция (симптомы: покраснение лица, тошнота, рвота и артериальная гипотензия) возникает редко у пациентов, которые одновременно принимают ингибиторы АПФ, включая периндоприл, и инъекционные препараты золота (натрия ауротиомалат).

Для амлодипина

Влияние других лекарственных средств на амлодипин

Ингибиторы СYP3A4

Одновременное применение амлодипина и ингибиторов СYP3A4 мощное или умеренное действие (ингибиторы протеаз, азольные противогрибковые средства, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или

дилтиазем) может привести к значимому повышению экспозиции амлодипина, что может привести к повышению риска возникновения артериальной гипотензии. Клиническое значение таких изменений может быть более выраженным у пациентов пожилого возраста. Может потребоваться клиническое наблюдение за состоянием пациента и подбор дозы.

Не рекомендуется одновременно применять амлодипин и грейпфруты или грейпфрутовый сок, поскольку у некоторых пациентов биодоступность амлодипина может повышаться, что прежде всего, приводит к усилению гипотензивного действия.

Индукторы CYP3A4

Информации о влиянии индукторов CYP3A4 на амлодипин нет. Одновременное применение амлодипина и веществ, являющихся индукторами CYP3A4 (например рифампицина, зверобоя), может приводить к снижению концентрации амлодипина в плазме крови, поэтому применять такие комбинации следует с осторожностью.

Дантролен (инфузии)

У животных наблюдались желудочковые фибрилляции с летальным исходом и сердечно-сосудистый коллапс, что ассоциировались с гиперкалиемией, после применения верапамила и дантролена. Из-за риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, склонным к злокачественной гипертермии пациентам и при лечении злокачественной гипертермии.

Влияние амлодипина на другие лекарственные средства

Гипотензивное действие амлодипина потенцирует гипотензивное действие других антигипертензивных средств.

Такролимус

Существует риск повышения уровня такролимуса в крови при одновременном применении с амлодипином, однако фармакокинетический механизм такого взаимодействия полностью не установлен. Чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении амлодипина нужен регулярный мониторинг уровня такролимуса в крови и, в случае необходимости, - коррекция дозы.

Циклоспорин

Исследования взаимодействия циклоспорина и амлодипина при применении здоровым добровольцам или в других группах не проводили, за исключением применения пациентам с трансплантированной почкой, у которых наблюдалось изменчивое повышение остаточной концентрации циклоспорина (в среднем на 0-40%). Для пациентов с трансплантированной почкой, которые применяют амлодипин, следует рассмотреть возможность мониторинга концентраций циклоспорина и, в случае необходимости, уменьшить дозу циклоспорина.

Симвастатин

Одновременное применение многократных доз амлодипина 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводило к увеличению экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с применением только симвастатина. Для пациентов, которые применяют амлодипин, дозу симвастатина следует ограничить до 20 мг в сутки.

Клинические исследования взаимодействия препарата показали, что амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина и варфарина.

Особенности применения

Все предостережения, связанные с каждым из компонентов препарата, касаются препарата Амлесса.

Для периндоприла

Особые предостережения

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

Сообщалось о редких случаях возникновения ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов при применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла (см. Раздел «Побочные реакции»). Это может произойти в любое время во время лечения. В таких случаях необходимо срочно отменить препарат и установить соответствующий надзор за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов. В отдельных случаях, когда отек распространяется только на лицо и губы, 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, вызывает обструкцию дыхательных путей, необходимо срочное проведение неотложной терапии, которая может включать введение адреналина и/или обеспечения проходимости дыхательных путей. Пациентам следует

находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного исчезновения симптомов, возникших и стабилизации состояния.

Пациенты, которые в анамнезе имели ангионевротический отек, который не был связан с приемом ингибитора АПФ, находятся в группе повышенного риска возникновения ангионевротического отека во время приема ингибитора АПФ (см. Раздел «Противопоказания»).

Сообщалось о редких случаях возникновения интестинального ангионевротического отека у пациентов во время лечения ингибиторами АПФ. У таких пациентов наблюдалась боль в животе (с тошнотой или рвотой или без них); в некоторых случаях не наблюдалось предыдущего ангионевротического отека лица и уровень С-1 эстеразы был в норме. Диагноз интестинального ангионевротического отека был установлен во время компьютерной томографии брюшной полости или ультразвукового исследования или во время хирургического вмешательства. После отмены ингибитора АПФ симптомы ангионевротического отека исчезали. Интестинальный ангионевротический отек необходимо исключить при проведении дифференциального диагноза у пациентов с абдоминальной болью, принимающих ингибиторы АПФ (см. Раздел «Побочные реакции»).

Анафилактоидные реакции во время плазмафереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)

Редко у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время проведения плазмафереза ЛПНП с использованием декстрансульфата могут возникнуть опасные для жизни анафилактоидные реакции. Развития анафилактоидных реакций можно избежать, если перед проведением каждого плазмафереза временно прекращать лечение ингибиторами АПФ.

Анафилактоидные реакции во время десенсибилизирующей терапии

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время десенсибилизации содержащих пчелиный яд, могут возникать анафилактоидные реакции. Этих реакций можно избежать при временном прекращении применения ингибитора АПФ, но реакции могут возникнуть вновь при неосторожном проведении провокационных проб.

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 иммуносупрессором, аллопурином или прокаинамидом или при сочетании этих отягчающих факторов, особенно на фоне существующего нарушения функции почек. Иногда у вышеупомянутых пациентов могут развиваться серьезные инфекции, которые редко не отвечают на интенсивную антибиотикотерапию. Если периндоприл назначать таким пациентам рекомендовано периодически контролировать количество лейкоцитов крови, а пациенты должны знать, что необходимо извещать про любое проявление инфекционного заболевания (боль в горле, лихорадка).

Беременность

Ингибиторы АПФ не следует назначать для применения беременным. Пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет утвержденный профиль безопасности применения в период беременности. Если беременность установлена, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если это возможно, начать альтернативную терапию (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Меры предосторожности

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Если в течение первого месяца лечения периндоприлом наблюдался эпизод нестабильной стенокардии (любой тяжести), необходимо тщательно взвесить соотношение польза/риск перед тем, как решать вопрос о продолжении терапии.

Артериальная гипотензия

Прием ингибиторов АПФ может вызвать снижение артериального давления. Симптоматическая артериальная гипотензия наблюдается реже у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией и более вероятна у пациентов с гиповолемией, которые принимают диуретики, находящихся на диете с ограничением количества соли, у пациентов на диализе, у пациентов с диареей или рвотой или у пациентов с тяжелой ренинозависимой артериальной гипертензией (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»). Симптоматическая артериальная гипотензия более вероятна у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью, с сопутствующей почечной недостаточностью или без нее. Возникновение симптоматической артериальной гипотензии наиболее вероятно у пациентов с более тяжелой степенью сердечной

недостаточности, которые принимают большие дозы петлевых диуретиков, имеют гипонатриемию или почечную недостаточность функционального характера. Для снижения риска симптоматической артериальной гипотензии в начале терапии и на этапе подбора доз пациентам необходимо находиться под наблюдением врача (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»). Такие же предостережения существуют для пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение артериального давления может вызвать инфаркта миокарда или инсульта.

При возникновении артериальной гипотензии пациенту следует принять горизонтальное положение и при необходимости ввести внутривенно 0,9% (9 мг/мл) раствор натрия хлорида. Транзиторная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего применения препарата, который обычно можно применять без каких-либо препятствий после восстановления объема крови и повышение артериального давления.

У некоторых пациентов с застойной сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным артериальным давлением периндоприла может вызвать дополнительное снижение системного артериального давления. Этот эффект является предсказуемым и обычно не требует отмены препарата. Если артериальная гипотензия симптоматической может возникнуть необходимость снижения дозы или отмены препарата.

Стеноз аортального и митрального клапанов/гипертрофическая кардиомиопатия

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

Почечная недостаточность

В случае почечной недостаточности (клиренс креатинина <60 мл/мин) начальную дозу периндоприла следует назначать в соответствии с КК пациента (см. Раздел «Способ применения и дозы»), а дальше - в зависимости от ответа пациента на лечение. Мониторинг калия и креатинина является обычным стандартом для таких пациентов (см. Раздел «Побочные реакции»).

У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, возникает в начале применения ингибиторов АПФ, может привести к нарушению функции почек, в некоторых случаях - с возникновением острой почечной недостаточности, которая обычно является обратимой.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки при применении ингибиторов АПФ наблюдалось увеличение уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно возвращались к норме после прекращения лечения. Это особенно касается пациентов с почечной недостаточностью. При наличии сопутствующей реноваскулярной гипертензии риск возникновения тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности повышается. Лечение таких пациентов следует начинать под наблюдением врача, с маленьких доз и с осторожной титрацией доз. Учитывая вышесказанное, лечение диуретиками может способствовать возникновению артериальной гипотензии, поэтому их нужно отменить и проводить мониторинг функции почек в первые недели лечения периндоприлом.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, у которых до начала лечения не было выявлено реноваскулярные заболевания, развивалось повышение мочевины и креатинина сыворотки крови, обычно незначительное и временное, особенно когда периндоприл терт-бутиламин назначали одновременно с диуретиком. Но это более характерно для пациентов с уже существующей почечной недостаточностью. Может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика и/или периндоприла.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных полиакриловых мембран и принимают сопутствующую терапию ингибиторами АПФ, возникали аллергические реакции анафилактического типа. Поэтому для таких пациентов необходимо принять решение об использовании другого типа диализных мембран или иного класса антигипертензивных препаратов.

Пациенты после трансплантации почки

Опыт по назначению периндоприла пациентам после недавно перенесенной операции по трансплантации почки отсутствует.

Печеночная недостаточность

Случаи, когда на фоне приема ингибиторов АПФ развивается синдром, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует в скоротечный некроз печени и иногда - летальный исход, возникают редко. Механизм развития данного синдрома неизвестен. Пациентам, у которых развилась желтуха или значительное повышение печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ, необходимо прекратить его прием и пройти соответствующее медицинское обследование и получить лечение (см. раздел «Побочные реакции»).

Расовый фактор

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

Кашель

Сообщалось о возникновении кашля на фоне терапии ингибиторами АПФ. По характеристикам кашель является непродуктивным, устойчивый и прекращается после отмены препарата. Кашель, вызванный приемом ингибиторов АПФ, нужно учитывать при проведении дифференциального диагноза кашля.

Хирургическое вмешательство/анестезия

Периндоприл может блокировать вторичное образование ангиотензина II в ответ на компенсаторное высвобождение ренина у пациентов при хирургическом вмешательстве или во время проведения анестезии препаратами, вызывающими гипотензию. Препарат следует отменить за 1 день до хирургического вмешательства. В случае возникновения артериальной гипотензии, если считается, что она вызвана указанным механизмом, состояние больного можно нормализовать путем увеличения 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, нарушение функции почек, возраст (70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные состояния, такие как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорид), пищевых добавок, содержащих калий, или его соли с калием, или других препаратов, которые вызывают повышение концентрации калия в сыворотке крови (например гепарина). Применение пищевых добавок, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков или заменителей соли с калием, особенно пациентам с нарушениями функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может причинить серьезную, иногда летальную аритмию. Если одновременное применение периндоприла и любой из вышеупомянутых веществ считается

уместным, их следует применять с осторожностью и с частым мониторингом уровня калия в сыворотке крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенты с сахарным диабетом

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»).

Литий

Одновременный прием лития и периндоприла обычно не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Калийсберегающие препараты, пищевые добавки, содержащие калий или заменители соли с калием

Одновременное применение периндоприла с калийсберегающими препаратами или пищевыми добавками, содержащими калий, не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Двойная блокада РААС

Имеющиеся сведения о возникновении артериальной гипотензии, обмороки, инсульта, гиперкалиемии и нарушения функции почек (в т.ч. острой почечной недостаточности), особенно при одновременном приеме препаратов, влияющих на РААС. Комбинация ингибитора АПФ (ИАПФ) с блокиратором рецепторов ангиотензина II (БРА) или алискиреном, учитывая двойную блокаду РААС, не рекомендуется.

Пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²) одновременный прием периндоприла с алискиреном противопоказан (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Для амлодипина

Нарушение функции печени

T1/2 амлодипина, как и всех антагонистов кальция, увеличивается у пациентов с нарушениями функции печени. Поэтому применять препарат таким больным следует с осторожностью, с тщательным мониторингом уровня печеночных ферментов.

Сердечная недостаточность

Пациенты с сердечной недостаточностью должны применять препарат с осторожностью.

При применении амлодипина для лечения пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии (III-IV класс по NYHA) в ходе исследования был отмечен рост частоты случаев развития отека легких, хотя значимой разницы в частоте ухудшение сердечной недостаточности по сравнению с группой плацебо не наблюдалось (см. Раздел «Фармакологические»).

Для препарата Амлесса

Меры предосторожности

Взаимодействия

Одновременное применение препарата Амлесса с препаратами лития, калийсберегающими диуретиками или пищевыми добавками, содержащими калий, или с дантроленом не рекомендуется.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

При управлении автомобилем или работе с механизмами следует учитывать возможность развития таких побочных реакций препарата, как головокружение или слабость.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Ингибиторы АПФ противопоказано применять во время беременности (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Эпидемиологические заключения о риске тератогенности после воздействия ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности неоднозначны; однако нельзя исключать незначительное повышение риска. Пациенток, которые

планируют забеременеть, следует перевести на альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет утвержденный профиль безопасности применения в период беременности. Если беременность установлена, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если это возможно, начать альтернативную терапию.

Известно, что применение ингибиторов АПФ во время II и III триместра беременности может вызвать развитие фетотоксичности (снижение функции почек, олигогидрамнион, ретардация окостенения черепа) и неонатальной токсичности (почечную недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если применение ингибиторов АПФ произошло во втором триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек эмбриона и черепа эмбриона.

Младенцев, матери которых принимали ингибиторы АПФ, следует тщательно проверять на предмет артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Период кормления грудью

Поскольку информация по применению препарата Амлесса во время кормления грудью отсутствует, препарат не рекомендуется применять в этот период. Предпочтение следует отдавать лекарственным средствам, которые имеют лучшие профили безопасности во время кормления грудью, особенно новорожденных или недоношенных детей.

Способ применения и дозы

Начинать с 1 таблетки в сутки однократно, которую желательно принять утром перед едой.

Таблетки не подлежат разделу. Диапазон дозирования позволяет гибко подобрать соотношение компонентов в зависимости от клинических потребностей. Дозу следует подбирать индивидуально для каждого пациента с учетом показаний для применения, течения заболевания и показателей артериального давления.

Применение фиксированной комбинации не подходит для начальной терапии.

Максимальная суточная доза - 1 таблетка Амлесса 8 мг/10 мг в сутки.

Пациенты с почечной недостаточностью и пациенты пожилого возраста (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Особенности применения»)

Выведение периндоприлата замедляется у пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью. Поэтому во время лечения необходимо проводить регулярный контроль уровня креатинина и калия. Препарат Амлесса можно назначать пациентам с УК ≥ 60 мл/мин. Препарат Амлесса противопоказан пациентам с КК < 60 мл/мин в этой лекарственной форме. Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина.

Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью тяжести почечной недостаточности.

Пациенты с печеночной недостаточностью (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Особенности применения»)

Схема дозирования для пациентов с печеночной недостаточностью не установлена, поэтому препарат Амлесса таким пациентам следует применять с осторожностью.

Дети

Препарат не рекомендуется назначать детям (в возрасте до 18 лет) из-за отсутствия исследований при участии этой группы пациентов.

Передозировка

Информация о передозировке препарата Амлесса при применении для лечения людей отсутствует.

Передозировка (прием больших доз) амлодипина может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и, как следствие, - к значительной и, возможно, длительной системной артериальной гипотензии, в т. ч. с развитием шока до летального исхода. Амлодипин не выводится при гемодиализе.

Лечение

Клинически значимая артериальная гипотензия, вызванная передозировкой амлодипина, требует проведения активных мероприятий, направленных на поддержание функций сердечно-сосудистой системы, включая мониторинг показателей работы сердца и легких, обеспечение положение больного лежа с

приподнятыми нижними конечностями, контроль объема циркулирующей крови, диуреза.

Для восстановления тонуса сосудов и нормального уровня артериального давления показано назначение сосудосуживающих средств. С целью устранения последствий блокады кальциевых каналов внутривенно следует вводить глюконат кальция.

В некоторых случаях может оказаться полезным промывание желудка.

Поскольку амлодипин в значительной степени связывается с белками крови, то эффективность диализа маловероятна.

Данные о передозировке периндоприла у людей ограничены. Симптомами передозировки ингибиторов АПФ артериальная гипотензия, шок, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, учащенное сердцебиение, брадикардия, головокружение, беспокойство, кашель. Лечение следует проводить путем введения физиологического раствора. При появлении артериальной гипотензии пациенту необходимо придать горизонтальное положение с низким изголовьем. Можно также применить ангиотензин II и/или катехоламины для внутривенного введения. Удалить периндоприл из системного кровообращения можно путем гемодиализа (см. Раздел «Особенности применения»). Для устранения брадикардии, не поддающейся лечению, рассматривают вопрос о имплантации водителя ритма. Необходимо постоянно контролировать основные показатели жизнедеятельности, концентрацию электролитов и креатинина в сыворотке крови.

Побочные реакции

Следующие побочные эффекты наблюдались при лечении периндоприлом или амлодипином отдельно и зарегистрированы в соответствии с классификацией MedDRA по органам и системам и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$) часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$) очень редко ($<1/10000$); частота неизвестна (частоту нельзя оценить на основании имеющихся данных). В пределах каждой группы по частоте побочные реакции указаны в порядке уменьшения проявлений. Побочные явления бывают незначительными и временными у большинства пациентов.

Системы органов	Нежелательные реакции	Частота	
		Амлодипин	Периндоприл

Со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия		нечасто*
	Лейкопения/нейтропения	очень редко	очень редко
	Агранулоцитоз или панцитопения		очень редко
	Тромбоцитопения	очень редко	очень редко
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью фермента G-6PDH		очень редко
	Уменьшение уровня гемоглобина и гематокрита		очень редко
Со стороны иммунной системы	Аллергическая реакция	очень редко	нечасто
Со стороны обмена веществ и метаболизма	Гипергликемия	очень редко	
	Увеличение массы тела	нечасто	
	Уменьшение массы тела	нечасто	
	Гипонатриемия		
Со стороны психики	Бессонница, депрессия	нечасто	
	Изменения настроения	нечасто	нечасто
	Нарушение сна		нечасто
	Спутанность сознания	редко	
Со стороны нервной системы	Сонливость.	часто	
	Головокружение.	часто	часто
	Головная боль (главным образом в начале лечения)	часто	часто
	Тремор	нечасто	
	Гипестезия	нечасто	
	Парестезии.	нечасто	часто
	Гипертонус		
	Периферическая нейропатия	очень редко	
	Дисгевзия, обморок	нечасто	

Вертиго		часто	
Спутанность сознания		очень редко	
Со стороны органов зрения	нарушение зрения	часто	часто
Со стороны органов слуха и равновесия	Шум в ушах	нечасто	часто
Со стороны сердца	Пальпитация.	часто	нечасто*
	Тахикардия.		нечасто*
	Синкопе	нечасто	
	Ангинозные боли.		
	Стенокардия.		очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие выраженной артериальной гипотензии у больных группы высокого риска (см. Раздел «Особенности применения»)	очень редко	очень редко
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	нечасто	очень редко
Со стороны сосудов	Артериальная гипотензия (и эффекты, связанные с артериальной гипотонией)	нечасто	часто
	Припливы	часто	

Инсульт, возможно, вследствие выраженной артериальной гипотензии у больных группы высокого риска (см. Раздел «Особенности применения»)		очень редко	
Васкулит	очень редко	очень редко	
Со стороны дыхательной системы	Одышка	часто	часто
	Ринит	нечасто	очень редко
	Кашель	нечасто	часто
	Бронхоспазм		нечасто
	Боль за грудиной		редко
	Эозинофильная пневмония		очень редко
Со стороны пищеварительной системы	Гиперплазия десен.	очень редко	
	Боль в животе, тошнота	часто	часто
	Рвота	нечасто	часто
	Диспепсия	нечасто	часто
	Изменение ритма дефекации	часто	
	Сухость во рту	нечасто	нечасто
	Изменения вкуса	нечасто	
	Диарея, запор		часто
	Панкреатит	очень редко	очень редко
	Гастрит	очень редко	
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит, холестатическая желтуха	очень редко	
	Цитолитический или холестатический гепатит (см. Раздел «Особенности применения»)		очень редко
Со стороны кожи и подкожной ткани	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		
Изменение цвета кожи	нечасто		
Повышенное потоотделение	нечасто	нечасто	
Зуд	нечасто	часто	
Высыпания	нечасто	часто	
Синдром Стивенса - Джонсона	очень редко		
Пемфигоид		нечасто*	
Фотосенсибилизация	очень редко		
Гипергидроз		нечасто	
Эксфолиативный дерматит, сыпь	очень редко		
Крапивница	нечасто		
Со стороны костно- мышечного аппарата и соединительной ткани	Артралгия, миалгия	нечасто	
	Судороги мышц.	часто	часто
	Боль в спине	нечасто	
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение мочеиспускания, никтурия, повышение частоты мочеиспускания	нечасто	

Почечная недостаточность		нечасто	
Острая почечная недостаточность		очень редко	
Со стороны половых органов и молочных желез	Імпотенці	нечасто	нечасто
	Гинекомастия	нечасто	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Периферический отек	часто	
	Отек	очень часто	
	Утомляемость	часто	
	Боль в груди		
	Астения	часто	
	Боль	нечасто	
	Недомогания	нечасто	нечасто*
	Гипертермия		нечасто*
Лабораторные показатели	Повышение уровня печеночных ферментов: АЛТ, АСТ (в большинстве случаев связаны с холестазом)	очень редко	
	Повышение уровня билирубина и печеночных ферментов		редко
	Повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в плазме крови, гиперкалиемия, которая исчезает после отмены препарата (см. Раздел «Особенности применения»)		частота неизвестна

** Частоту было рассчитано по данным клинических исследований для побочных реакций, которые были обнаружены на основе спонтанных сообщений.*

Отчет о подозреваемых побочных реакции.

Отчет о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет проводить непрерывное наблюдение соотношение между пользой и рисками, связанными с применением лекарственного средства. Специалисты в области здравоохранения должны подавать информацию о любых подозреваемые побочные реакции с помощью национальной системы отчетности.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °C в оригинальной упаковке для защиты от воздействия влаги и света. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).