

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амлесса, 4 мг/5 мг, таблетки
Амлесса, 4 мг/10 мг, таблетки
Амлесса, 8 мг/5 мг, таблетки
Амлесса, 8 мг/10 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Периндоприл и амлодипин

2.2. Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

действующие вещества:

таблетки 4 мг/5 мг: периндоприла эрбумин (периндоприла *терт*-бутиламин) 4,000 мг,
амлодипина бесилат 6,935 мг
(эквивалентно амлодипину 5,000 мг),
таблетки 4 мг/10 мг: периндоприла эрбумин (периндоприла *терт*-бутиламин) 4,000 мг,
амлодипина бесилат 13,870 мг
(эквивалентно амлодипину 10,000 мг),
таблетки 8 мг/5 мг: периндоприла эрбумин (периндоприла *терт*-бутиламин) 8,000 мг,
амлодипина бесилат 6,935 мг
(эквивалентно амлодипину 5,000 мг),
таблетки 8 мг/10 мг: периндоприла эрбумин (периндоприла *терт*-бутиламин) 8,000 мг,
амлодипина бесилат 13,870 мг
(эквивалентно амлодипину 10,000 мг)

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий

Одна таблетка 4 мг/5 мг содержит натрия 0,76 мг.
Одна таблетка 4 мг/10 мг содержит натрия 1,52 мг.
Одна таблетка 8 мг/5 мг содержит натрия 1,52 мг.
Одна таблетка 8 мг/10 мг содержит натрия 1,52 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, слегка двояковыпуклые, со скошенными краями (для дозировки 4 мг/5 мг).

Таблетки белого или почти белого цвета, капсуловидной формы, двояковыпуклые, с риской на одной стороне (для дозировки 4 мг/10 мг).

Таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, двояковыпуклые, со скошенными краями (для дозировки 8 мг/5 мг).

Таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и скошенными краями (для дозировки 8 мг/10 мг).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Амлесса показана к применению у взрослых

- в качестве заместительной терапии при лечении эссенциальной гипертензии и/или стабильной ишемической болезни сердца у пациентов, контроль давления у которых осуществляется посредством комбинированной терапии монопрепаратами периндоприла и амлодипина в таких же дозах.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Фиксированная комбинация доз препарата не подходит для начальной терапии. При необходимости, подбор дозы препарата следует проводить после ранее проведенного титрования дозы отдельных компонентов.

Особые группы пациентов

Дети

У детей и подростков препарат Амлесса не применяется, поскольку эффективность и переносимость периндоприла и амлодипина при монотерапии или в виде комбинации у данной категории пациентов не изучены

Пациенты с почечной недостаточностью и пациенты пожилого возраста (см. разделы 4.4 и 5.2)

Выведение периндоприлата у пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью замедлено. Поэтому у таких пациентов необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови. Амлесса может применяться пациентам с КК ≥ 60 мл/мин без коррекции дозы, пациентам с КК < 60 мл/мин рекомендуется индивидуальное титрование дозы отдельных компонентов.

Амлодипин, применяемый в аналогичных дозах у пожилых и молодых пациентов, переносится одинаково хорошо. Пожилым людям рекомендуются обычные режимы дозирования, но повышение дозы следует проводить с осторожностью.

Между изменением плазменной концентрации амлодипина и степенью нарушения почечной функции нет корреляционной связи. Амлодипин не выводится диализом.

Пациенты с нарушением функции печени: см. разделы 4.4 и 5.2

Рекомендации по дозировке у пациентов с нарушениями функции печени от легкой до умеренной степени не были установлены; поэтому при подборе дозировки следует соблюдать осторожность и начинать применение с нижнего предела диапазона доз (см. разделы 4.4 и 5.2). Для определения оптимальной начальной и поддерживающей дозы для пациентов с нарушением функции печени необходимо индивидуальное титрование с использованием комбинации отдельных монокомпонентов амлодипина и периндоприла. Фармакокинетика амлодипина при тяжелых нарушениях функции печени не изучалась. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени амлодипин следует назначать, начиная с минимальной дозы и медленно титровать.

Способ применения

Для приёма внутрь.

Одну таблетку препарата Амлесса желательно принимать утром, перед приемом пищи, один раз в день.

4.3. Противопоказания

Связанные с периндоприлом

- повышенная чувствительность к периндоприлу или любому другому ингибитору АКФ
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АКФ
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек

- второй и третий триместр беременности (см. разделы 4.4 и 4.6)
- одновременное применение Амлессы с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60мл/мин/1.73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1)
- Одновременное применение в терапии сакубитрилом/валсартаном. Приемы Амлессы не следует начинать ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы 4.4 и 4.5).
- экстракорпоральное лечение, ведущее к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5)
- выраженный двусторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерий единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4)

Связанные с амлодипином

- тяжелая артериальная гипотензия
- повышенная чувствительность к амлодипину или любому другому дигидропиридину
- шок, включая кардиогенный шок
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, тяжелый стеноз аорты)
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда

Связанные с препаратом Амлесса

Все противопоказания, относящиеся к каждому из перечисленных выше монокомпонентов, должны применяться и к фиксированной комбинации Амлесса.

- повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Все предупреждения, относящиеся к каждому монокомпоненту, перечисленные ниже, должны применяться также к фиксированной комбинации Амлессы.

Связанные с периндоприлом

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

У пациентов, которые получали ингибиторы АКФ, в том числе периндоприл, были зарегистрированы редкие случаи возникновения ангионевротического отека (отека Квинке) лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и или гортани (см. раздел 4.8). Такая реакция может возникнуть в любое время на протяжении лечения. В таких случаях прием Амлессы следует немедленно прекратить и проводить необходимый мониторинг вплоть до полного исчезновения симптомов. Обычно в случаях, когда отек затрагивал только лицо и губы, он проходил без какого-либо лечения, хотя антигистаминные препараты облегчали симптомы.

Ангионевротический отек гортани может привести к летальному исходу. При отеке языка, голосовой щели или гортани, при котором вероятно обструкция дыхательных путей, следует немедленно оказать первую помощь. Она может включать применение адреналина и/или поддержание проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и окончательного исчезновения симптомов.

Риск развития ангионевротического отека при приеме Амлессы может быть повышен у пациентов, перенесших ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АКФ (см. раздел 4.3).

Поступали редкие сообщения об ангионевротическом отеке кишечника у пациентов, принимающих ингибиторы АКФ. У этих пациентов возникала боль в животе (с

тошнотой и рвотой или без них); в некоторых случаях этому не предшествовал ангиоотек лица и уровни С-1 эстеразы были в норме. Диагноз отека Квинке ставили с помощью процедур, включавших компьютерную томографию, ультразвуковое обследование, томографию брюшной полости или при хирургической операции; симптомы прекращались после прекращения приема ингибитора АКФ.

Отек Квинке с поражением кишечника следует рассматривать при дифференциальном диагнозе у пациентов, принимающих ингибиторы АКФ, с болями в животе (см. раздел 4.8).

Комбинация периндоприла с сакубитрилом/валсартаном противопоказана из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. раздел 4.3). Прием сакубитрила/валсартана нельзя начинать раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Если лечение сакубитрилом/валсартаном прекращено, терапию периндоприлом нельзя начинать ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы 4.3 и 4.5). Одновременное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами NEP (например, рацекадотрил), ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или язык, с нарушением дыхания или без него) (см. раздел 4.5). Следует с осторожностью применять рацекадотрил, ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптины (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) у пациента, уже принимающего ингибитор АПФ.

Анафилактикоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АКФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактикоидные реакции. Для предотвращения анафилактикоидной реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АКФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактические реакции во время десенсибилизации

У некоторых пациентов, получавших ингибиторы АКФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых), возникали анафилактикоидные реакции. У тех же пациентов этих реакций удавалось избежать путем временной отмены ингибиторов АКФ, но они вновь наступали в случае случайного повторного приема препарата.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

У пациентов, принимающих ингибиторы АКФ, отмечались нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с сохраненной функцией почек и отсутствием других осложняющих факторов нейтропения возникала редко. Следует соблюдать предельную осторожность при применении периндоприла пациентам с коллагенозами, пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, или тем, у кого присутствуют все эти осложняющие факторы, в особенности при уже имеющихся нарушениях функции почек. У некоторых из таких пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, и в отдельных случаях интенсивная терапия антибиотиками оказывалась неэффективной. При применении периндоприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический мониторинг уровня лейкоцитов и информировать их о необходимости сообщать о любых признаках инфекционного заболевания (например, боль в горле, повышение температуры).

Беременность

Лечение ингибиторами АКФ противопоказано начинать во время беременности. Если

продолжение терапии ингибиторами АКФ не считается абсолютно необходимым, то пациентки, планирующие беременность, должны перейти на другой гипотензивный препарат, безопасность применения которого при беременности была установлена. Если факт беременности подтвердился, лечение ингибиторами АКФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, назначить другой препарат (см. разделы 4.3 и 4.6).

Реноваскулярная гипертензия

При применении ингибиторов АКФ у пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной функционирующей почки повышён риск гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3). Дополнительным предрасполагающим фактором может быть лечение диуретиками. Снижение функции почек может сопровождаться незначительными изменениями уровня креатинина в сыворотке даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Доказано, что одновременное применение ингибиторов АКФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и вызывает снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного использования ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если двойная блокада является абсолютно необходимой, ее следует проводить только под контролем врача и при условии регулярного тщательного мониторинга функции почек, уровней электролитов и артериального давления.

Пациентам с диабетической нефропатией не следует применять ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II одновременно.

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом гипотензивные препараты, действующие путем угнетения ренин-ангиотензиновой системы, как правило, неэффективны. Поэтому применение этого препарата таким пациентам не рекомендуется.

Специальные предупреждения при приеме

Гипотензия

Ингибиторы АКФ могут вызывать значительное снижение артериального давления. Гипотензия с клиническими проявлениями редко развивается у пациентов с гипертензией без сопутствующих заболеваний. Она чаще возникает у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК) (принимающих диуретики, находящихся на диете с ограниченным потреблением соли, пациентов на диализе, пациентов с диареей или рвотой) или у пациентов с тяжелой ренинзависимой гипертензией (см. разделы 4.5 и 4.8). Пациентам с повышенным риском развития гипотензии с клиническими проявлениями при лечении Амлессой следует проводить тщательный мониторинг артериального давления, почечной функции и уровня калия в сыворотке.

Такой же подход должен применяться для пациентов с ишемической болезнью сердца или нарушениями мозгового кровообращения, у которых выраженное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или к инсульту.

В случае развития гипотензии необходимо положить пациента на спину и, при необходимости, ввести внутривенно 0,9% (9 мг/мл) раствор хлорида натрия. Преходящая гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего приема препарата, который обычно можно продолжать после повышения артериального давления вследствие увеличения ОЦК.

Стеноз аорты и митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АКФ следует с особой осторожностью применять пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выносящего тракта левого желудочка, например, со стенозом аорты или гипертрофической кардиомиопатией.

Почечная недостаточность

При нарушении функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин) рекомендуется индивидуальное титрование дозы отдельных компонентов препарата (см. раздел 4.2).

Регулярный мониторинг уровня калия и креатинина является частью врачебного наблюдения для пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел 4.8).

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, проходящих лечение ингибиторами АКФ, отмечались случаи повышения уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке, которые были обратимыми при прекращении терапии. Такие изменения наиболее вероятны у пациентов с почечной недостаточностью. При реноваскулярной гипертензии также повышен риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У некоторых пациентов с гипертензией без видимого первичного поражения сосудов почек возникало повышение уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке, которое обычно было незначительным и преходящим, особенно при комбинированном приеме периндоприла и диуретика. Это наиболее вероятно у пациентов с имеющейся почечной недостаточностью.

Печеночная недостаточность

В редких случаях прием ингибиторов АКФ сопровождался синдромом, который начинался с холестатической желтухи, прогрессировал в фульминантный некроз печени и (иногда) заканчивался летальным исходом. Механизм развития этого синдрома пока непонятен. Пациенты, получающие АКФ ингибиторы, у которых развивается желтуха или заметно повышается уровень ферментов печени, должны прекратить прием АКФ ингибитора и пройти соответствующее медицинское обследование (см. раздел 4.8).

Этнические различия

Отек Квинке при лечении ингибиторами АКФ чаще возникает у пациентов африканского происхождения, чем у пациентов других рас.

Гипотензивная эффективность периндоприла у пациентов негроидной расы может быть ниже, чем у пациентов других рас. Возможно, причина этого состоит в том, что гипертензия у пациентов негроидной расы очень часто протекает на фоне низкого содержания ренина.

Кашель

При применении АКФ ингибиторов было отмечено возникновение кашля. Характерен непродуктивный, непрекращающийся кашель, который проходит с прекращением терапии. Кашель, вызванный приемом ингибитора АКФ, следует рассматривать при дифференциальном диагнозе кашля.

Хирургическое вмешательство/анестезия

При объемном хирургическом вмешательстве или во время анестезии препаратами, вызывающими гипотензию, Амлесса может блокировать образование ангиотензина II вследствие компенсаторного высвобождения ренина. Амлессу следует отменить за день до операции. При развитии гипотензии, которая предположительно связана с этим механизмом действия, ее можно корректировать путем повышения ОЦК.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, проходивших лечение ингибиторами АКФ, в том числе периндоприлом, отмечалось повышение содержания калия в сыворотке крови. Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они подавляют

высвобождение альдостерона. Эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, нарушение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, некоторые состояния, такие как обезвоживание организма, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз, одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей соли, а также прием других лекарственных препаратов, вызывающих повышение уровня калия в сыворотке (например, гепарин, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол) и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина. Прием препаратов калия, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей соли, особенно пациентам с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке. Гиперкалиемия может вызвать тяжелую, иногда летальную, аритмию. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, а также следует контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек. Если одновременное применение периндоприла и какого-либо из вышеуказанных препаратов считается необходимым, их следует применять с осторожностью и при частом мониторинге содержания калия в сыворотке крови. (см. раздел 4.5).

Пациенты с сахарным диабетом

Пациентам с сахарным диабетом, принимающим пероральные противодиабетические препараты или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АКФ следует проводить тщательный мониторинг гликемии. (см. раздел 4.5).

Связанные с амлодипином

Специальные предупреждения при приеме

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертензивном кризе не установлена.

Пациенты с нарушением функции печени

$T_{1/2}$ амлодипина увеличивается, и значения AUC выше у пациентов с нарушением функции печени; рекомендации по дозировке не были установлены. Поэтому применение амлодипина следует начинать с нижнего предела диапазона доз и соблюдать осторожность как при начале применения, так и при увеличении дозировки. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью требуется медленное титрование дозы и тщательное наблюдение.

Пациенты с сердечной недостаточностью

При применении препарата пациентам с сердечной недостаточностью следует соблюдать осторожность. В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (функционального класса II-IV по классификации NYHA) случаи развития отека легких были выше в группе пациентов, получающих амлодипин, чем в группе плацебо. Пациентам с застойной сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, так как амлодипин может повышать риск сердечно-сосудистых явлений и смертность.

Пациенты с почечной недостаточностью

Амлодипин может применяться пациентам с почечной недостаточностью в обычных рекомендуемых дозах. Концентрации амлодипина в плазме не зависят от степени почечной недостаточности. Амлодипин не выводится при диализе.

Пожилые пациенты

У пациентов пожилого возраста увеличение дозы должно проводиться с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2).

Связанные с Амлессой

Все указания, связанные с каждым компонентом в отдельности, относятся также и к фиксированной комбинации Амлесса.

Специальные предупреждения при приеме

Взаимодействие

Одновременное применение Амлессы с препаратами лития, калийсберегающими диуретиками или препаратами калия не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, т.е. практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Связанное с периндоприлом

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного применения ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопровождается повышением частоты нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности) в сравнении с использованием одного препарата, воздействующего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарственные средства, повышающие риск ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку это увеличивает риск развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4.). Прием сакубитрила/валсартана нельзя начинать раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла.

Терапию периндоприлом нельзя начинать раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы 4.3 и 4.4.). Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Хотя уровень калия в сыворотке обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих Амлессу, может возникнуть гиперкалиемия. Некоторые препараты или терапевтические классы могут увеличивать возникновение гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку триметоприм, как известно, действует как калийсберегающий диуретик, подобно амилориду. Комбинация этих препаратов увеличивает риск гиперкалиемии. Поэтому сочетание Амлесса с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. Если показано одновременное применение, их следует применять с осторожностью и при частом мониторинге уровня калия в сыворотке.

Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3)

Алискирен

У пациентов с диабетом или почечной недостаточностью повышается риск гиперкалиемии, нарушения функции почек, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти.

Экстракорпоральное лечение

Экстракорпоральные виды лечения, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями, например, гемодиализ или гемофильтрация с некоторыми мембранами с высокой гидравлической проницаемостью (например, полиакрилонитрильная мембрана) и аферез липопротеинов низкой плотности с декстрансульфатом в связи с повышением риска тяжелых анафилактических реакций (см. раздел 4.3). При необходимости такого лечения следует использовать другие типы диализных мембран или иной класс гипотензивных препаратов.

Одновременное применение не рекомендовано (см. раздел 4.4)

Одновременное применение ингибиторов АКФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II

В литературе были описаны случаи, когда у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременное применение ингибитора АКФ и блокатора рецепторов ангиотензина было связано с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, с помощью комбинации ингибитора АКФ и антагониста рецепторов ангиотензина II) должна быть ограничена единичными случаями с тщательным мониторингом функции почек, уровня калия и артериального давления.

Эстрамусти

Риск повышения частоты нежелательных эффектов, таких как отек Квинке (ангиоотек).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

Пациенты, принимающие Амлессу одновременно с ко-тримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол), могут подвергаться повышенному риску развития гиперкалиемии (см. раздел 4.4).

Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид), соли калия

Гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно при сочетании с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемический эффект).

Сочетание периндоприла с упомянутыми выше препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4). Если сопутствующее применение этих препаратов показано, несмотря на возможные осложнения, то при их приеме следует соблюдать особую осторожность и проводить регулярный мониторинг содержания калия в сыворотке крови. Информация относительно применения спиронолактона при сердечной недостаточности представлена ниже.

Литий

При одновременном приеме препаратов лития и ингибиторов АКФ были зарегистрированы случаи обратимого увеличения концентрации лития в сыворотке и токсического воздействия (тяжелая нейротоксичность). Применение периндоприла с препаратами лития не рекомендуется, но если необходимо одновременное применение, то следует проводить тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Одновременное применение требует особой осторожности

Противодиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты)

Эпидемиологические исследования позволяют предположить, что одновременное применение ингибиторов АКФ и противодиабетических препаратов (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) может вызывать усиление гипогликемического эффекта с риском развития гипогликемии. Возникновения этого

феномена более вероятно на протяжении первой недели комбинированного лечения и у пациентов с почечной недостаточностью.

Диуретики, не относящиеся к калийсберегающим

У пациентов, принимающих диуретики, особенно у пациентов с сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК) и/или нарушением электролитного баланса, после начала лечения ингибитором АКФ может наблюдаться выраженное снижение артериального давления. Риск развития артериальной гипотензии можно уменьшить путем отмены диуретика, увеличения ОЦК или коррекцией электролитного баланса перед началом приема Амлессы, а также применяя периндоприл в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При артериальной гипертензии, когда применение диуретиков может вызвать дефицит ОЦК/нарушение водно-электролитного баланса, их следует отменить перед началом приема ингибитора АКФ (в этом случае диуретик, который не является калийсберегающим позднее может быть назначен вновь), или начать терапию ингибитором АКФ в низкой дозе с последующим постепенным ее повышением.

У пациентов с ХСН, получающих лечение диуретиками, начинать лечение ингибитором АКФ следует с очень низких доз и, по возможности, после снижения дозы применяемого одновременно диуретика, который не является калийсберегающим.

Во всех случаях, во время первой недели терапии ингибитором АКФ следует контролировать функцию почек (уровни креатинина).

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

При применении эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АКФ:

При лечении сердечной недостаточности функционального класса II-IV (NYHA) с фракцией выброса <40% у пациентов, которые ранее получали ингибиторы АКФ и петлевые диуретики - повышается риск гиперкалиемии, потенциально летальной, особенно при несоблюдении рекомендаций относительно применения такой комбинации препаратов.

Перед началом применения этого сочетания препаратов следует проверить отсутствие у пациента гиперкалиемии и почечной недостаточности.

На протяжении первого месяца лечения рекомендуется тщательный мониторинг калиемии и креатинемии, а далее его следует проводить ежемесячно.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥ 3 г/день

При применении ингибиторов АКФ в сочетании с НПВП (например, с ацетилсалициловой кислотой в противовоспалительных дозировках, с ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПВП) возможно снижение их гипотензивного эффекта. Комбинированное применение ингибиторов АКФ и НПВП может повысить риск нарушения функции почек, включая возможность развития острой почечной недостаточности, и привести к повышению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже имеющейся почечной недостаточностью. При одновременном применении этих препаратов, особенно пожилым пациентам, следует соблюдать осторожность. Необходимо следить за достаточной гидратацией пациентов. В начале комбинированной терапии, а также периодически во время терапии, следует проводить контроль функции почек.

Одновременное применение требует осторожности

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АКФ.

Препараты золота

Относительно пациентов, проходящих инъекционную терапию золотосодержащими

препаратами (ауротиомалат натрия) и сопутствующее лечение ингибиторами АКФ, включая периндоприл, поступали редкие сообщения о нитритоидных реакциях (симптомы которых включали покраснение лица, тошноту, рвоту и гипотензию).

Связанное с амлодипином

Одновременное применение не рекомендовано

Дантролен (инфузия)

У животных после введения верапамила и дантролена внутривенно отмечались летальная фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистый коллапс в сочетании с гиперкалиемией. В связи с риском гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного приема Амлессы, который содержит амлодипин, с блокаторами кальциевых каналов у пациентов с риском злокачественной гипертермии и при ее лечении.

Одновременное применение требует особой осторожности

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременный прием амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторами протеазы, азольными противогрибковыми препаратами, макролидными антибиотиками, такими как эритромицин или кларитромицин, верапамилем или дилтиаземом), может привести к значительному повышению экспозиции амлодипина, что повышает риск возникновения гипотензии. У пожилых пациентов клинические проявления этих фармакокинетических вариаций могут быть более выраженными. Поэтому им могут потребоваться клиническое наблюдение и коррекция дозы Амлессы.

Существует повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов, получающих кларитромицин с амлодипином. При одновременном применении амлодипина с кларитромицином рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами.

Индукторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении известных индукторов изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме может варьировать. Таким образом, необходимо контролировать артериальное давление, следует рассмотреть возможность коррекции дозы амлодипина во время, и после одновременного приема, особенно с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)).

Одновременное применение, которое следует принимать во внимание

Гипотензивное действие амлодипина усиливает действие других гипотензивных препаратов.

Такролимус

Существует риск повышения концентраций такролимуса при его совместном применении с амлодипином, но фармакокинетический механизм этого взаимодействия до конца не изучен. Во избежание токсичности такролимуса применение амлодипина у пациентов, получающих такролимус, требует мониторинга концентрации такролимуса и коррекции дозы такролимуса в случае необходимости.

Ингибиторы механистической мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус представляют собой субстраты изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.

Циклоспорин

Не проводились исследования лекарственных взаимодействий циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев или в других популяциях, за исключением

пациентов, перенесших трансплантацию почек, у которых наблюдалось вариабельное увеличение остаточной концентрации циклоспорина (в среднем 0 – 40%). Необходимо рассмотреть вопрос о контроле концентрации циклоспорина у пациентов, перенесших трансплантацию почек, получающих амлодипин, а также сократить дозы циклоспорина, если это необходимо.

Симвастатин

Одновременное применение амлодипина с симвастатином в дозе 80 мг приводило к увеличению экспозиции симвастатина до 77% по сравнению с монотерапией симвастатином. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки.

Другие комбинации

В клинических исследованиях взаимодействия амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.

Одновременное применение амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, так как у некоторых пациентов в результате повышения биодоступности амлодипина может усиливаться гипотензивное действие.

Связанное с препаратом Амлесса

Одновременное применение требует особой осторожности

Баклофен

Возможно усиление гипотензивного эффекта. Необходим мониторинг артериального давления и функции почек, и, при необходимости, коррекция дозы гипотензивного препарата.

Одновременное применение, которое следует принимать во внимание

- Гипотензивные препараты (такие как бета-адреноблокаторы) и вазодилаторы:
 - одновременное применение с этими средствами может привести к усилению гипотензивного эффекта периндоприла и амлодипина.
 - одновременное применение с нитроглицерином, другими нитратами или вазодилаторами может привести к дополнительному снижению артериального давления и поэтому требует осторожности.
- Кортикостероиды, тетракозактид: снижают гипотензивный эффект (задерживают электролитов и жидкости под действием кортикостероидов).
- Альфа-адреноблокаторы (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): усиление гипотензивного эффекта и повышение риска развития ортостатической гипотензии.
- Амифостин: может потенцировать гипотензивный эффект амлодипина.
- Трициклические антидепрессанты/антипсихотические препараты /анестезирующие препараты: усиление гипотензивного эффекта и повышение риска развития ортостатической гипотензии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Учитывая влияние отдельных компонентов данного комбинированного препарата на беременность и период лактации прием Амлессы в первом триместре беременности не рекомендуется. Применение Амлессы во время второго и третьего триместра беременности противопоказано.

Прием Амлессы в период лактации не рекомендуется. Следовательно, при приеме решения о целесообразности прекращения кормления грудью или отмене лечения Амлессой следует учитывать важность и необходимость этой терапии для матери.

Беременность

Периндоприл

Применение ингибиторов АКФ не рекомендуется в I триместре беременности (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АКФ противопоказано во II и III триместрах
--

беременности. (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные о риске проявления тератогенности при приеме ингибиторов АКФ в I триместре беременности не позволяют сделать окончательное заключение, однако некоторое повышение риска не может быть исключено. Кроме тех случаев, когда невозможно произвести замену ингибиторов АКФ на иную альтернативную терапию, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на терапию лекарственными средствами, у которых профиль безопасности для беременных женщин является хорошо изученным. При наступлении беременности прием ингибитора АКФ должен быть прекращен незамедлительно, и при необходимости назначена иная терапия.

При применении ингибиторов АКФ во II и III триместрах беременности установлено проявление фетотоксического действия (нарушение функции почек, олигогидрамнион, замедление ossификации черепа плода) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). (см. раздел 5.3.) В случае если прием ингибитора АКФ осуществлялся со II триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ функции почек и костей черепа. Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АКФ, должны находиться под пристальным наблюдением для предотвращения возможного развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина у женщин при беременности не установлена.

Имеющиеся ограниченные данные в отношении воздействия амлодипина или других БМКК не указывают на наличие отрицательного влияния на плод. Однако возможен риск замедления процесса родов. В исследованиях на животных при применении в высоких дозах была выявлена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

Применение при беременности может быть рекомендовано в случаях, когда отсутствует более безопасная альтернатива, а само заболевание подвергает мать и плод большему риску.

Кормление грудью

Периндоприл

Поскольку данные о применении периндоприла во время периода лактации отсутствуют, прием Амлессы не рекомендуется. В период лактации предпочтительно назначать альтернативное лечение с установленным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных или недоношенных детей.

Амлодипин

Амлодипин выделяется в грудное молоко. Доля дозы, полученной младенцем, оценивалась в диапазоне от 3 до 7 %, с максимумом 15%. Решение о том, продолжать/прекращать грудное вскармливание или продолжать/отменять терапию амлодипином, следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и необходимости терапии для матери.

Фертильность

Периндоприл

Влияние на репродуктивную способность или фертильность отсутствует.

Амлодипин

В некоторых случаях сообщалось об обратимых биохимических изменениях в головке сперматозоидов у мужчин, получающих блокаторы кальциевых каналов. Клинических данных в отношении потенциального эффекта на фертильность недостаточно. В одном исследовании были обнаружены побочные эффекты на мужскую фертильность у самцов крыс (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований влияния Амлессы на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами не проводились. При управлении транспортными средствами или механизмами следует учитывать возможность наступления головокружения или усталости.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто регистрируемые нежелательные реакции при монотерапии периндоприлом и амлодипином: отек, сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале терапии), дисгевзия, парестезия, нарушение зрения (включая диплопию), шум в ушах, вертиго, учащенное сердцебиение, приливы, гипотензия (и последствия, связанные с гипотензией), одышка, кашель, боли в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменения в перистальтике кишечника, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отек суставов (отек лодыжек), мышечные судороги, усталость, астения.

Сводная таблица нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции наблюдались во время монотерапии периндоприлом или амлодипином и классифицировались по классам систем органов MedDRA и с учетом следующей частоты:

- Очень часто ($\geq 1/10$)
- Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/100$)
- Нечасто ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)
- Редко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
- Очень редко ($< 1/10,000$)
- Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

В каждой классификации частота нежелательных реакций представлена в порядке убывания степени тяжести.

Класс системы органов MedDRA	Нежелательные реакции	Частота	
		амлодипин	периндоприл
Инфекции и инвазии	Ринит	Нечасто	Очень редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	-	Нечасто *
	Лейкопения/нейтропения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
	Агранулоцитоз или панцитопения (см. раздел 4.4)	-	Очень редко
	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G-6FDH) (см. раздел 4.4)	-	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Повышенная чувствительность	Очень редко	Нечасто
Нарушения со	Синдром неадекватной	-	Редко

стороны эндокринной системы	секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)		
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Нечасто *
	Гиперкалиемиия, обратимая после отмены препарата (см. раздел 4.4)	-	Нечасто *
	Гипонатриемия	-	Нечасто *
	Гипергликемия	Очень редко	-
Психические нарушения	Бессонница	Нечасто	-
	Перепады настроения (включая тревогу)	Нечасто	Нечасто
	Депрессия	Нечасто	Нечасто
	Нарушения сна	-	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость (особенно в начале терапии)	Часто	-
	Головокружение (особенно в начале терапии)	Часто	Часто
	Головная боль (особенно в начале терапии)	Часто	Часто
	Дисгевзия	Нечасто	Часто
	Тремор	Нечасто	-
	Гипестезия	Нечасто	-
	Парестезии	Нечасто	Часто
	Временная потеря сознания (синкопа)	Нечасто	Нечасто
	Спутанность сознания	Редко	Очень редко
	Гипертонус	Очень редко	-
	Периферическая нейропатия	Очень редко	-
	Нарушение мозгового кровообращения, возможно, связанное с выраженной гипотензией у пациентов группы риска (см. раздел 4.4)	-	Очень редко
	Экстрапирамидное расстройство	Неизвестно	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Часто	Часто
	Диплопия	Часто	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Шум в ушах	Нечасто	Часто
	Вертиго	-	Часто
Нарушения со стороны сердца	Учащенное сердцебиение	Часто	Нечасто *
	Тахикардия	-	Нечасто *
	Стенокардия (см. раздел 4.4)	-	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно, связанный с выраженной гипотензией у пациентов	Очень редко	Очень редко

	группы риска (см. раздел 4.4)		
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	Нечасто	Очень редко
Нарушения со стороны сосудов	Приливы	Часто	Редко
	Гипотензия (и последствия, связанные с гипотензией)	Нечасто	Часто
	Васкулит	Очень редко	Нечасто *
	Феномен Рейно	-	Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Часто	Часто
	Кашель	Нечасто	Часто
	Бронхоспазм	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Гипертрофический гингивит	Очень редко	-
	Боль в животе	Часто	Часто
	Тошнота	Часто	Часто
	Рвота	Нечасто	Часто
	Диспепсия	Часто	Часто
	Изменения в перистальтике кишечника	Часто	-
	Сухость во рту	Нечасто	Нечасто
	Диарея	Часто	Часто
	Запор	Часто	Часто
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
	Гастрит	Очень редко	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит, желтуха	Очень редко	-
	Гепатит цитолитический или холестатический (см. раздел 4.4)	-	Очень редко
	Повышение показателей печеночных ферментов (главным образом связанное с холестаазом)	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Отек Квинке	Очень редко	-
	Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и или гортани (см. раздел 4.4)	Очень редко	Нечасто
	Мультиформная эритема	Очень редко	Очень редко
	Алопеция	Нечасто	-
	Пурпура	Нечасто	-
	Депигментация кожи	Нечасто	-
	Повышенное потоотделение	Нечасто	Нечасто
	Зуд	Нечасто	Часто
	Сыпь, экзантема	Нечасто	Часто
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Нечасто	Нечасто

	Реакции фоточувствительности	Очень редко	Нечасто *
	Пемфигоид	-	Нечасто *
	Обострение псориаза	-	Редко
	Синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема)	Очень редко	-
	Эксфолиативный дерматит	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	Неизвестно	-
	Отек суставов (отек лодыжки)	Часто	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия	Нечасто	Нечасто *
	Миалгия	Нечасто	Нечасто *
	Мышечные судороги	Часто	Часто
	Боли в спине	Нечасто	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Расстройство мочеиспускания, никтурия, поллакиурия	Нечасто	-
	Нарушение функции почек	-	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	-	Редко
	Анурия/Олигоурия	-	Редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто
	Гинекомастия	Нечасто	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	Отек	очень Часто	-
	Периферический отек	-	Нечасто *
	Чувство усталости	Часто	-
	Боли в грудной клетке	Нечасто	Нечасто *
	Астения	Часто	Часто
	Боли	Нечасто	-
	Недомогание	Нечасто	Нечасто *
	Гипертермия	-	Нечасто *
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение веса, снижение веса	Нечасто	-
	Повышение уровня мочевины в крови	-	Нечасто *
	Повышение уровня креатинина в сыворотке крови	-	Нечасто *
	Повышение уровня билирубина в сыворотке крови	-	Редко
	Повышение уровня печеночных ферментов в сыворотке крови	-	Редко
	Снижение гемоглобина и гематокрита	-	Очень редкс
Травмы, интоксикации и осложнения	Падения	-	Нечасто *

процедур

** Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований.*

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»
 РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
 Тел.: + 7 7172 235 135
 Адрес эл. почты: farm@dari.kz
 Веб сайт: www.ndda.kz

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а
 Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
 Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29
 Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by
 Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5
 «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»
 Тел.: + 374 60 83 00 73
 Адрес эл. почты: admin@pharm.am; vigilance@pharm.am; letters@pharm.am
 Веб-сайт: http://www.pharm.am

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25
 Департамент лекарственных средств и медицинских изделий
 Тел.: + 996 (312) 21 92 86
 Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg
 Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Сведения о передозировке препарата Амлесса у человека отсутствуют.
 Опыт преднамеренной передозировки амлодипина у человека ограничен.
 Имеющиеся данные позволяют предположить, что значительная передозировка может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и, возможно, к рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной и, вероятно, длительной системной гипотензии, вплоть до шока с летальным исходом.

В результате передозировки амлодипина редко сообщалось о некардиогенном отеке легких, который может проявляться с отсроченным началом (через 24–48 часов после приема внутрь) и требовать респираторной поддержки. Ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузку жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут быть провоцирующими факторами.

Лечение: Клинически значимая гипотензия, вызванная передозировкой амлодипина, требует активной сердечно-сосудистой поддержки, включая частый мониторинг функции сердца и дыхания, приподнимание конечностей и внимание к объему циркулирующей жидкости и диурезу.

Применение сосудосуживающих препаратов может быть целесообразным для восстановления сосудистого тонуса и артериального давления при условии отсутствия противопоказаний к его использованию. Внутривенное введение глюконата кальция может быть целесообразно для устранения блокады кальциевых каналов.

В некоторых случаях может оказаться целесообразным промывание желудка. Было показано, что у здоровых добровольцев применение активированного угля в течение 2 часов после приема 10 мг амлодипина снижает скорость всасывания амлодипина. Поскольку амлодипин сильно связывается с белками, диализ вряд ли принесет пользу.

В отношении периндоприла имеются ограниченные данные о передозировке у человека. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АКФ, могут включать артериальную гипотензию, циркуляторный шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, ощущение сердцебиения, брадикардию, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение: Для лечения передозировки рекомендуется в/в инфузия физиологического раствора. При выраженной артериальной гипотензии пациента следует уложить в положение лежа на спине с приподнятыми ногами. При необходимости может быть в/в введен ангиотензин II и/или раствор катехоламинов. Периндоприл может быть выведен из системного кровотока с помощью гемодиализа (см. раздел 4.4). При развитии устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться установка искусственного водителя ритма. Необходимо постоянно контролировать показатели основных жизненных функций организма, концентрацию электролитов и креатинина в сыворотке крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы в комбинации с другими препаратами. Ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы и блокаторы кальциевых каналов. Периндоприл и амлодипин.
Код АТХ C09BB04

Периндоприл

Механизм действия

Периндоприл – ингибитор фермента, конвертирующего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АКФ). АКФ, или киназа II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и распад брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. Ингибирование АКФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что вызывает увеличение активности ренина плазмы крови (по механизму "отрицательной обратной связи") и уменьшение секреции альдостерона.

Поскольку АКФ инактивирует брадикинин, ингибирование АКФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой

системы (при этом также активируется система простагландинов). Возможно, что этот эффект является частью механизма гипотензивного действия ингибиторов АКФ, а также механизма развития некоторых побочных эффектов (например, кашля).

Периндоприл действует через свой активный метаболит периндоприлат. Другие метаболиты не показали способности ингибировать действие АКФ *in vitro*.

Клиническая эффективность и безопасность

Гипертензия

Периндоприл действует при артериальной гипертензии любой степени: слабой, средней и тяжелой; снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как в положении лежа на спине, так и в положении стоя.

Периндоприл уменьшает сопротивление периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления. Как следствие, увеличивается периферический кровоток, не влияя на частоту сердечных сокращений.

Как правило, почечный кровоток увеличивается, в то время как уровень гломерулярной фильтрации обычно остается без изменений.

Максимальная гипотензивная активность достигается через 4-6 часов после приема однократной дозы и сохраняется в течение не менее 24 часов: остаточный эффект составляет 87%-100% от максимального.

Снижение артериального давления наступает быстро. У пациентов, восприимчивых к лечению, нормализация артериального давления происходит в течение месяца и сохраняется без возникновения тахифилаксии.

Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Подтверждено, что периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, улучшает эластичность крупных артерий и уменьшает соотношение потока/просвета малых артерий.

Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца:

Было проведено четырехлетнее, многоцентровое, международное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование EUROPA.

Двенадцать тысяч двести восемнадцать (12218) пациентов старше 18 лет были рандомизированы на группы: 6110 пациентов принимали 8 мг периндоприла трет-бутиламина (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) (n=6110) и 6108 пациентов — плацебо (n=6108). У исследуемой популяции была установлена ишемическая болезнь сердца без клинических признаков сердечной недостаточности. В целом, 90% пациентов в прошлом перенесли инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию коронарной артерии. Большинство из них получали исследуемый препарат дополнительно к традиционно принятой терапии, включающей ингибиторы тромбоцитов, гиполипидемические препараты и бета-адреноблокаторы.

Основной критерий эффективности представлял собой совокупность событий (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда и/или остановка сердца с успешной реанимацией). Прием 8 мг периндоприла трет-бутиламина (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) 1 раз/сут привел к значительному абсолютному снижению первичной конечной точки на 1.9% (снижение относительного риска на 20%, 95%ДИ [9.4; 28.6] $p < 0.001$).

У пациентов, имевших в анамнезе инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию, достигалось абсолютное снижение на 2.2%, что соответствует снижению относительного риска по первичной конечной точке на 22.4% (95% ДИ [12.0; 31.6] - $p < 0.001$) по сравнению с плацебо.

Данные клинических исследований двойной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial: международное исследование по сравнению эффективности телмисартана при монотерапии и в комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes: исследование диабетической нефропатии) были посвящены изучению комбинированного применения ингибитора АКФ и блокатора рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось с участием пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания или сахарный диабет 2-го типа с признаками поражения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводилось у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

Данные этих исследований показали отсутствие значимого благоприятного эффекта в отношении почечных и/или сердечно-сосудистых заболеваний и смертности и в то же время наличие повышенного риска развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая сходные фармакодинамические свойства, полученные результаты также распространяются на другие ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Следовательно, ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints: влияние приема ингибитора ренина и алискирена на частоту развития осложнений заболеваний сердца и почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа) было посвящено изучению пользы от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АКФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием, или и тем, и другим. Исследование было прекращено досрочно по причине повышенного риска развития нежелательных явлений. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт количественно чаще встречались в группе алискирена по сравнению с группой плацебо, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющие особый интерес (гиперкалиемия, гипотензия и дисфункция почек), также чаще регистрировались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Амлодипин

Механизм действия

Амлодипин – антагонист ионов кальция и блокатор медленных каналов, блокирует поступление ионов кальция через мембраны в гладкомышечные клетки миокарда и сосудов. Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим эффектом на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии окончательно не установлен, но амлодипин уменьшает ишемию двумя путями:

1. Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку), на преодоление которой затрачивается работа сердца; так как частота сердечных сокращений остается стабильной, уменьшение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии миокардом и его потребности в кислороде
2. Амлодипин расширяет главные коронарные артерии и коронарные артериолы, при этом увеличивается поступление кислорода в миокард у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов с гипертензией разовая суточная доза амлодипина обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления на протяжении 24 часов как в положении лежа, так и стоя.

У пациентов с стенокардией разовый суточный прием амлодипина увеличивает общее время выполнения физической нагрузки, задерживает наступление приступа стенокардии и развитие депрессии сегмента ST (на 1 мм) во время ее выполнения, снижает частоту приступов стенокардии и потребление таблеток нитроглицерина.

Амлодипин не оказывает неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови и подходит для лечения пациентов, страдающих бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС):

Эффективность амлодипина в предотвращении клинических осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) оценивалась в независимом многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 1997 пациентов; Сравнение амлодипина и эналаприла с целью снижения частоты тромбозов (КАМЕЛОТ). Из этих пациентов 663 пациента получали амлодипин в дозе 5–10 мг, 673 пациента получали эналаприл в дозе 10–20 мг и 655 пациентов получали плацебо в дополнение к стандартной терапии статинами, бета-блокаторами, диуретиками и аспирином. 2 года. Основные результаты эффективности представлены в таблице 1. Результаты показывают, что лечение амлодипином было связано с меньшим количеством госпитализаций по поводу стенокардии и процедур реваскуляризации у пациентов с ИБС.

Таблица 1. Частота значимых клинических исходов для КАМЕЛОТ						
Частота сердечно-сосудистых событий, No. (%)				Амлодипин в сравнении с плацебо		
Результаты	Амлодипин	Плацебо	Эналаприл	Коэффициент риска (95% ДИ)	P Значение	
Первичная конечная точка						
Неблагоприятные сердечно-сосудистые события	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.88)	.003	
Отдельные компоненты						
Коронарная реваскуляризация	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)	.03	
Госпитализация по поводу стенокардии	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41-0.82)	.002	
Нефатальный ИМ	14 (2.1)	8 (1.2)	11 (1.6)	0.73 (0.37-1.46)	.37	
Инсульт или ТИА	6 (0.9)	8 (1.2)	8 (1.2)	0.50 (0.19-1.32)	.15	
Сердечно-сосудистая смерть	5 (0.8)	19 (2.9)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)	.27	
Госпитализация по поводу ХСН	3 (0.5)	12 (1.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14-2.47)	.46	
Реанимированная остановка сердца	0	2 (0.3)	1 (0.1)	NA	.04	
Впервые возникшее заболевание периферических сосудов	5 (0.8)	5 (0.8)	8 (1.2)	2.6 (0.50-13.4)	.24	

Сокращения: ЗСН — застойная сердечная недостаточность; СИ, доверительный интервал; ИМ, инфаркт миокарда; ТИА, транзиторная ишемическая атака.

Сердечная недостаточность:

Гемодинамические исследования и контролируемые клинические исследования, основанные на физической нагрузке, у пациентов с сердечной недостаточностью II-IV класса по NYHA показали, что амлодипин не приводит к клиническому ухудшению состояния, измеряемому по толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка и клинической симптоматике.

Плацебо-контролируемое исследование (PRAISE), предназначенное для оценки пациентов с сердечной недостаточностью III-IV классов по NYHA, получающих дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ, показало, что амлодипин не приводит к увеличению риска смертности или комбинированной смертности и заболеваемости при сердечной недостаточности.

В последующем долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью III и IV по NYHA без клинических симптомов или объективных данных, указывающих на или лежащую в основе ишемическую болезнь, принимавших стабильные дозы ингибиторов АПФ, наперстянки и диуретики, амлодипин не влиял на общую сердечно-сосудистую смертность. В этой же группе пациентов амлодипин ассоциировался с увеличением случаев отека легких.

Лечение для предотвращения сердечного приступа (ALLHAT):

Рандомизированное двойное слепое исследование заболеваемости и смертности под названием «Антигипертензивное и гиполипидемическое лечение для предотвращения сердечного приступа» (ALLHAT) было проведено для сравнения новых лекарственных препаратов: амлодипина 2,5–10 мг/сут (блокатор кальциевых каналов) или лизиноприла 10–40 мг/день (ингибитор АПФ) в качестве терапии первой линии после тиазидного диуретика, хлорталидона 12,5–25 мг/день при легкой и умеренной гипертензии. В общей сложности 33 357 пациентов с гипертонической болезнью в возрасте 55 лет и старше были рандомизированы и находились под наблюдением в среднем 4,9 года. У пациентов был по крайней мере один дополнительный фактор риска ИБС, в том числе: перенесенный ранее инфаркт миокарда или инсульт > 6 месяцев до включения в исследование или документальное подтверждение других атеросклеротических ССЗ (в целом 51,5%), сахарный диабет 2 типа (36,1%), уровень холестерина ЛПВП <35 мг./дл (11,6%), гипертрофия левого желудочка, диагностированная с помощью электрокардиограммы или эхокардиографии (20,9%), курение сигарет в настоящее время (21,9%). Первичной конечной точкой была комбинация фатальной ИБС или нефатального инфаркта миокарда. Не было выявлено существенной разницы в первичной конечной точке между терапией на основе амлодипина и терапией на основе хлорталидона: ОР 0,98 (95% ДИ (0,90–1,07), $p = 0,65$). Среди вторичных конечных точек частота сердечной недостаточности (компонент комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки) была значительно выше в группе амлодипина по сравнению с группой хлорталидона (10,2% против 7,7%, ОР 1,38 (95% ДИ [1,25–1,52]) $p < 0,001$). Однако существенной разницы в смертности от всех причин между терапией на основе амлодипина и терапией на основе хлорталидона не было, ОР 0,96 (95% ДИ [0,89–1,02] $p = 0,20$).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические показатели периндоприла и амлодипина в составе Амлессы и

при приеме таблеток, содержащих один компонент, отличаются незначительно.

Периндоприл

Абсорбция

При приеме внутрь абсорбция периндоприла происходит быстро, максимальная концентрация достигается в течение 1 часа. Период полураспада периндоприла в плазме составляет 1 час. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме достигается через 3-4 часа после приема препарата.

Поскольку прием пищи снижает конверсию в периндоприлат и, следовательно, биодоступность, периндоприл следует назначать перорально однократно в день утром перед едой.

Была продемонстрирована линейная зависимость между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме.

Распределение

Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20%. В основном, связывание происходит с ангиотензин-конвертирующим ферментом (АКФ), но зависит от концентрации препарата.

Элиминация

Периндоприлат выделяется с мочой, окончательный период полувыведения его свободной фракции составляет около 17 часов, что позволяет достичь равновесного состояния за 4 дня.

Пожилые пациенты, сердечная, почечная недостаточность

Выведение периндоприлата замедляется у пожилых пациентов, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью (см. раздел 4.2). Поэтому, обычное медицинское наблюдение должно включать регулярный мониторинг уровня креатинина и калия.

Нарушение функции печени

При диализе клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Кинетика периндоприла меняется у пациентов с циррозом печени: печеночный клиренс исходной молекулы замедляется вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата не снижается, поэтому подбора дозировки не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

Амлодипин

Абсорбция

При приеме внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации в крови через 6-12 часов после приема. Абсолютная биодоступность составляет 64-80%.

Распределение

Объем распределения равен примерно 21 л/кг. Исследования *in vitro* показали, что приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы.

Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Биотрансформация

Амлодипин в значительной степени метаболизируется в печени до образования неактивных метаболитов.

Элиминация

Окончательный период полувыведения из плазмы составляет 35-50 часов, что соответствует назначению препарата один раз в сутки, 60% принятой дозы выводятся с мочой, 10% в виде неизмененного амлодипина.

Пожилые пациенты

Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме одинаковы у пожилых и молодых пациентов. У пожилых пациентов клиренс амлодипина снижается, что сопровождается увеличением AUC и $T_{1/2}$. Увеличение AUC и $T_{1/2}$ у пациентов с застойной сердечной недостаточностью было таким же как ожидаемое у пациентов изучаемой возрастной группы.

Нарушение функции печени

Клинические данные о применении амлодипина у пациентов с нарушением функции печени весьма ограничены. У пациентов с печеночной недостаточностью был снижен клиренс амлодипина, в результате чего удлинялся $T_{1/2}$ и увеличивалась AUC приблизительно на 40-60%.

5.3. Данные доклинической безопасности

Периндоприл

В исследованиях хронической токсичности при пероральном введении (у крыс и обезьян), органом-мишенью являются почки, нарушения носят обратимый характер.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* мутагенности отмечено не было.

Исследования репродуктивной токсичности (на крысах, мышках, кроликах и обезьянах) не выявили признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако было показано, что ингибиторы АКФ, как класс, оказывают нежелательное воздействие на позднее развитие плода, что приводит к гибели плода и врожденным нарушениям у грызунов и кроликов: наблюдались поражения почек и рост перинатальной и постнатальной смертности. Фертильность не была нарушена ни у самцов, ни у самок крыс.

Не отмечено канцерогенности в исследованиях при длительном введении у крыс и мышей.

Амлодипин

Репродуктивная токсикология:

Исследования репродуктивной токсичности у крыс и мышей показали задержку родоразрешения, увеличение длительности родов и снижение выживаемости потомства при дозах, приблизительно в 50 раз превышающих максимально рекомендуемые для человека из расчета мг/кг.

Канцерогенез, мутагенез:

У крыс и мышей, которым вводили амлодипин в течение 2 лет в дозах 0.5, 1.25 и 2.5 мг/кг/сут, не выявлено признаков канцерогенности. Самые высокие дозы (для мышей, такие же, как и для крыс, превышающие максимально рекомендованные в 2 раза*, из расчета 10 мг/кг/сут) были близки к максимально переносимым дозам для мышей, но не для крыс.

Исследования мутагенности не выявили относящихся к препарату эффектов на генном или хромосомном уровне.

Нарушение фертильности:

Эффекта на фертильность крыс, леченных амлодипином, не было (для самцов в течение 64 дней и самок в течение 14 дней до спаривания) при дозах до 10 мг/кг/сут (восьмикратная* рекомендуемая доза для человека, из расчета 10 мг/м²). В других исследованиях, в которых самцам крыс вводили амлодипина бесилат в течение 30 дней в дозах, сравнимых с дозой для человека из расчета мг/кг, было обнаружено снижение в плазме ФСГ и тестостерона, а также снижение плотности спермы и количества материнских сперматид и клеток Сертолли.

*рассчитано на массу тела пациента 50 кг

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал прежелатинизированный
Натрия крахмала гликолят
Кальция хлорид
Натрия гидрокарбонат
Кремния диоксид коллоидный безводный
Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Не применять по истечении срока годности!

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С, в защищенном от света и влаги месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки, ламинированной полиамидной/алюминиевой/поливинилхлоридной и фольге алюминиевой.

По 3 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «КРКА, д.д., Ново место»

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: +7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь
220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315
Тел.: 8 740 740 92 30
Факс: 8 740 740 92 30
Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения
0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103
Тел.: + 374 11 56 00 11
Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане
720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А
Тел.: + 996 (312) 66 22 50
Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Амлесса доступна на
информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-
коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.

ТИЛДЕН, НӨМРҮЛЕНГЕН ЖӘНЕ МӨРМӨН
БЕКІТІЛГЕН /
ПРОШИТО, ПРОНУМЕРОВАНО И ССРЕДШЕНО
ПЕЧАТЬЮ

(на) ПАРАНДЫҒА
КҮНІ / DATA

