

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ко-Амлесса, 2 мг/5 мг/0,625 мг, таблетки

Ко-Амлесса, 4 мг/5 мг/1,25 мг, таблетки

Ко-Амлесса, 4 мг/10 мг/1,25 мг, таблетки

Ко-Амлесса, 8 мг/5 мг/2,5 мг, таблетки

Ко-Амлесса, 8 мг/10 мг/2,5 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Периндоприла эрбумин, амлодипина бесилат, индапамид.

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

активные вещества:

Таблетки 2 мг/5 мг/0,625 мг: периндоприла эрбумин 2 мг (эквивалентно периндоприлу

1,67 мг),

амлодипина бесилат 6,935 мг (эквивалентно амлодипину 5 мг),

индапамид 0,625 мг

Таблетки 4 мг/5 мг/1,25 мг: периндоприла эрбумин 4 мг (эквивалентно периндоприлу

3,34 мг),

амлодипина бесилат 6,935 мг (эквивалентно амлодипину 5 мг),

индапамид 1,250 мг

Таблетки 4 мг/10 мг/1,25 мг: периндоприла эрбумин 4 мг (эквивалентно периндоприлу

3,34 мг),

амлодипина бесилат 13,870 мг (эквивалентно амлодипину 10 мг),

индапамид 1,250 мг

Таблетки 8 мг/5 мг/2,5 мг: периндоприла эрбумин 8 мг (эквивалентно периндоприлу

6,68 мг),

амлодипина бесилат 6,935 мг (эквивалентно амлодипину 5 мг),

индапамид 2,5 мг

Таблетки 8 мг/10 мг/2,5 мг: периндоприла эрбумин 8 мг (эквивалентно периндоприлу

6,68 мг),

амлодипина бесилат 13,870 мг (эквивалентно амлодипину 10 мг),

индапамид 2,5 мг

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки овальной формы, от белого до почти белого цвета, двояковыпуклые, с риской на одной стороне, длиной 9 мм (для дозировки 2 мг/5 мг/0,625 мг).

Таблетки круглой формы, от белого до почти белого цвета, слегка двояковыпуклые, с фаской, диаметром 7 мм (для дозировки 4 мг/5 мг/1,25 мг).

Таблетки овальной формы, от белого до почти белого цвета, двояковыпуклые, с риской на одной стороне, длиной 12 мм (для дозировки 4 мг/10 мг/1,25 мг).

Таблетки круглой формы, от белого до почти белого цвета, двояковыпуклые, с фаской, диаметром 9 мм (для дозировки 8 мг/5 мг/2,5 мг).

Таблетки круглой формы, от белого до почти белого цвета, двояковыпуклые, с риской на одной стороне, с фаской, диаметром 9 мм (для дозировки 8 мг/10 мг/2,5 мг).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ко-Амлесса показана к применению у взрослых

- для лечения эссенциальной гипертензии у пациентов, принимающих одновременно периндоприл, индапамид и амлодипин в таких же дозах как в данной фиксированной комбинации.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Комбинация с фиксированной дозой не подходит для начальной терапии. Если необходимо изменить дозировку, следует провести подбор доз индивидуальных компонентов.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Ко-Амлесса у детей и подростков до настоящего времени не установлены.

Пациенты пожилого возраста

Выведение периндоприлата замедляется у пожилых пациентов, а также у пациентов с почечной недостаточностью. Поэтому, обычное медицинское наблюдение должно включать частый мониторинг уровня креатинина и калия.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с тяжелой формой печеночной недостаточности лечение препаратом Ко-Амлесса противопоказано.

Режим дозирования для пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до средней тяжести не установлен. Поэтому, таким пациентам препарат Ко-Амлесса следует применять с осторожностью.

Пациенты с почечной недостаточностью

Выведение периндоприлата замедляется у пожилых пациентов, а также у пациентов с почечной недостаточностью. Поэтому, медицинское наблюдение должно включать частый мониторинг уровня креатинина и калия в крови.

У пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности (КК ниже 30 мл/мин), лечение препаратом Ко-Амлесса противопоказано.

Дозы 8 мг/5 мг/2,5 мг и 8 мг/10 мг/2,5 мг противопоказаны при почечной недостаточности тяжелой и средней тяжести (КК ниже 60 мл/мин).

Препарат Ко-Амлесса можно назначать пациентам с КК ≥ 60 мл/мин. Этим пациентам рекомендуется индивидуальное титрование дозы отдельных компонентов.

Изменения концентрации амлодипина в плазме не коррелируют со степенью поражения почек.

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат рекомендуется принимать утром до еды, 1 раз в сутки.

4.3. Противопоказания

Связанные с периндоприлом:

- гиперчувствительность к периндоприлу (или любому другому ингибитору АКФ)
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АКФ (см. раздел 4.4)
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек
- беременность

Связанные с индапамидом:

- гиперчувствительность к индапамиду (или любым другим производным сульфонамида)
- почечная недостаточность тяжелой и умеренной степени тяжести (КК < 60 мл/мин)
- тяжелая печеночная недостаточность
- печеночная энцефалопатия
- гипокалиемия
- период лактации

Связанные с амлодипином:

- гиперчувствительность к амлодипину (или любым другим производным дигидропиридина) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- тяжелая артериальная гипотензия
- шок, включая кардиогенный шок
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, тяжелый стеноз аорты)
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда

В связи с отсутствием достаточного терапевтического опыта применения, таблетки Ко-Амлесса не следует применять у следующих групп пациентов:

- находящихся на экстракорпоральных процедурах, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями
- с декомпенсированной сердечной недостаточностью (при отсутствии основного лечения)
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- одновременное применение с сакубитрилом и валсартаном
- с выраженным двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки.

- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

Имеются редкие сообщения о случаях развития ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов, проходящих лечение ингибиторами АКФ, включая периндоприл (см. раздел 4.8). В таких случаях прием Ко-Амлессы следует немедленно прекратить и провести необходимый мониторинг вплоть до полного исчезновения симптомов. Обычно, в случаях, когда отек затрагивал только лицо и губы, он проходил без какого-либо лечения либо при приеме антигистаминных препаратов. Ангионевротический отек, который сопровождается отеком гортани, может привести к летальному исходу. При отеке языка, голосовой щели или гортани, при котором вероятно обструкция дыхательных путей, следует немедленно оказать первую помощь, которая может включать применение адреналина и/или восстановление проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под пристальным медицинским наблюдением до полного и окончательного исчезновения симптомов. Повышенный риск наступления ангионевротического отека при приеме ингибитора АКФ существует у пациентов, перенесших ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АКФ. Поступали редкие сообщения о случаях отека желудочно-кишечного тракта у пациентов, принимающих ингибиторы АКФ. У этих пациентов развивалась 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 ангиоотека ставился с помощью процедур, включавших компьютерную томографию, ультразвук или при хирургической операции. Симптомы прекращались после прекращения приема ингибитора АКФ. Ангиоотек желудочно-кишечного тракта должен быть включен в дифференциальный диагноз пациентов с болями в животе., принимающих ингибиторы АКФ

Анафилактические реакции во время ЛПНП-афереза

В редких случаях, у пациентов, проходящих процедуры афереза ЛПНП с помощью декстрансульфатной абсорбции, при применении ингибиторов АКФ отмечались случаи развития угрожающих жизни анафилактических реакций. Избегать этих реакций удавалось путем временной отмены ингибитора АКФ каждый раз перед проведением афереза.

Анафилактические реакции во время десенсибилизации

Отмечались отдельные случаи, когда у пациентов, которые применяли ингибиторы АКФ во время проведения десенсибилизации ядом перепончатокрылых (пчелы, осы), возникали угрожающие для жизни анафилактические реакции. Ингибиторы АКФ следует применять с осторожностью у пациентов с аллергией, получающих курс десенсибилизации, и не следует применять у пациентов, проходящих иммунотерапию ядами. У тех пациентов, которым требуются и ингибиторы АКФ и курс десенсибилизации, этих реакций можно избежать путем временной отмены ингибитора АКФ минимум за 24 ч до начала лечения десенсибилизации.

У пациентов, получающих ингибиторы АКФ, во время проведения афереза ЛПНП с декстрана сульфатом в редких случаях возникали опасные для жизни

анафилактикоидные реакции. Избегать этих реакций удавалось путем временной отмены ингибитора АКФ каждый раз перед проведением афереза.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

У пациентов, принимающих ингибиторы АКФ, отмечались нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с сохраненной функцией печени и отсутствием других осложняющих факторов, нейтропения наступает редко. При приеме периндоприла следует соблюдать крайнюю осторожность пациентам с системными коллагеновыми заболеваниями, пациентам, проходящим иммуносупрессивную терапию, лечение аллопурином 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. В отдельных случаях интенсивная терапия антибиотиками оказывалась безуспешной. При применении периндоприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический мониторинг подсчета лейкоцитов и проинструктировать пациентов о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (например, боль в горле, жар).

Пациенты на гемодиализе

У пациентов, получающих ингибиторы АКФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69) были отмечены анафилактоидные реакции. При необходимости проведения гемодиализа необходимо использовать другой тип мембран, либо перевести пациента на прием антигипертензивного препарата другого класса.

Калийсберегающие препараты, добавки калия или калийсодержащие заменители солей

Комбинация периндоприла и калийсберегающих диуретиков, калиевой соли, как правило, не рекомендуется.

При нарушенной функции печени тиазидные диуретики и диуретики, относящиеся к тиазидным, могут привести к печеночной энцефалопатии. В этом случае прием диуретиков необходимо прекратить незамедлительно.

Фоточувствительность

Случаи возникновения реакций светочувствительности были отмечены при применении тиазидных диуретиков и диуретиков, относящихся к тиазидным. При возникновении реакции фоточувствительности, рекомендуется прекратить лечение. При необходимости повторного приема диуретика рекомендуется защитить зоны, подвергающиеся воздействию солнечных лучей или искусственного ультрафиолета.

Артериальная гипотензия и дефицит жидкости и электролитов

Существует риск развития внезапной гипотензии при наличии ранее существовавшего дефицита натрия (в частности, у пациентов с изначально низким артериальным давлением, в случаях стеноза почечной артерии, застойной сердечной недостаточности или цирроза с отеком и асцитом). Поэтому блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может привести, особенно при первом приеме и в течение первых двух недель лечения, к внезапному снижению артериального давления и/или увеличению в плазме уровней креатинина, что свидетельствует о функциональной почечной недостаточности. Иногда, хотя и редко, данное состояние может иметь острое начало и возникать в любое время.

Поэтому необходимо проводить систематический контроль за проявлением клинических признаков водного и электролитного дисбаланса, которые могут

возникнуть в результате диареи или рвоты. У таких пациентов необходимо проводить регулярный мониторинг электролитов в плазме.

Выраженная гипотензия может потребовать внутривенного введения физиологического раствора. Преходящая гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения. После восстановления удовлетворительного объема крови и артериального давления, лечение можно начинать снова либо в сниженной дозе, либо с одним из компонентов препарата.

Реноваскулярная гипертензия

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, применение ингибиторов АКФ оказывает благоприятное действие на пациентов, как ожидающих оперативного вмешательства, так и в том случае, когда проведение хирургического вмешательства невозможно.

При применении Ко-Амлессы пациентам с имеющимся или предполагаемым стенозом почечной артерии, лечение следует начинать с низких доз препарата, в условиях стационара при регулярном контроле функции почек и содержания калия, ввиду того, что у некоторых пациентов может развиваться острая почечная недостаточность. Это состояние было обратимо при отмене лечения.

Лечение дозами 8 мг/5 мг/2,5 мг и 8 мг/10 мг/2,5 мг не подходит пациентам с имеющимся или предполагаемым стенозом почечных артерий, так как лечение необходимо начинать в условиях стационара с более низкой дозы, чем 8 мг/5 мг/2,5 мг или 8 мг/10 мг/2,5 мг.

Пациенты с установленным атеросклерозом

Риск развития артериальной гипотензии существует у всех пациентов, однако особого внимания к себе требуют пациенты с ишемической болезнью сердца или недостаточностью мозгового кровообращения. В этом случае лечение следует начинать с низкой дозы.

Пациенты с сердечной недостаточностью

Лечение пациентов с сердечной недостаточностью требует осторожности.

У пациентов с гипертензией и коронарной недостаточностью лечение бета-блокаторами прекращать не нужно: рекомендуется добавить ингибитор АКФ к бета-блокаторам.

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью III и IV функционального класса (по классификации NYHA) отмечен более высокий уровень развития отека легких, получавших амлодипин, чем в группе плацебо. Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, так как они могут увеличить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в будущем.

Стеноз аорты и митрального клапана /гипертрофическая кардиомиопатия

С осторожностью следует применять ингибиторы АКФ у пациентов с обструкцией выводного тракта левого желудочка.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АКФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможной связи этого симптома с приемом ингибитора АКФ. Если врач считает, что терапия ингибитором АКФ необходима пациенту, прием препарата может быть продолжен (это важно при дифференциальной диагностике кашля!).

Хирургическое вмешательство/анестезия

Ингибиторы АКФ могут вызвать артериальную гипотензию при проведении анестезии, особенно в случаях, когда вводимый анестетик обладает потенциально гипотензивным свойством. Поэтому рекомендуется прекратить приём ингибиторов АКФ длительного действия, в том числе периндоприла, за день до хирургического вмешательства.

Водный и электролитный баланс

Перед началом лечения необходимо проверять уровень натрия, затем через регулярные промежутки времени. Любое лечение диуретиками может привести к снижению уровня натрия, которое может иметь серьезные последствия. Снижение уровня натрия может протекать бессимптомно в начале лечения, поэтому регулярный контроль имеет огромное значение. Мониторинг необходимо осуществлять более часто у пожилых и у пациентов с циррозом.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, проходивших лечение ингибиторами АКФ, в том числе периндоприлом, отмечались случаи повышенного содержания калия в сыворотке крови. Гипокалиемия может вызывать мышечные расстройства. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, в основном, на фоне тяжелой гипокалиемии. Факторы риска для развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, нарушение функции почек, возраст (>70 лет), сахарный диабет, состояния, такие как обезвоживание, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз, одновременный прием калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), калиевых добавок или калийсодержащих заменителей соли, а также прием других лекарственных препаратов, вызывающих повышение уровня калия в сыворотке (например, гепарин). Прием калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков и калийсодержащих заменителей соли, особенно пациентами с нарушенной функцией почек, может привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке. Гиперкалиемия может вызвать тяжелые нарушения ритма, иногда фатальные. Если сопутствующее применение периндоприла и вышеуказанных препаратов считается необходимым, то их прием должен проводиться с осторожностью и при регулярном мониторинге содержания калия в сыворотке крови. Гипокалиемия, обнаруженная в связи с низкой концентрацией магния в сыворотке крови, может плохо поддаваться лечению, если не вносится коррекция уровня магния в сыворотке крови.

Магний в плазме крови

Было показано, что тиазиды и связанные с ними диуретики, включая индапамид, увеличивают выведение магния с мочой, что может привести к гипوماгнемии (см. разделы 4.5 и 4.8).

Гипокалиемия

Снижение содержания калия с возможной последующей гипокалиемией является основным риском приема тиазида и других диуретиков на его основе. Предупреждение риска возникновения гипокалиемии (<3,4 ммоль/л) должно осуществляться для некоторых групп повышенного риска, например, для пожилых пациентов, пациентов с недостаточным питанием и/или принимающих несколько препаратов одновременно, пациентов с циррозом, пациентов с отеками и асцитом, пациентов с заболеваниями коронарных сосудов. В этой ситуации, гипокалиемия увеличивает сердечную токсичность препаратов с дигиталисом и риск развития аритмии.

Пациенты с удлинённым интервалом QT также подвергаются риску, независимо от его конгенитальной или ятрогенной природы. Гипокалиемия, а также брадикардия

являются предрасполагающим фактором возникновения сильной аритмии, в частности, потенциально смертельного мерцания предсердий.

Во всех случаях необходим более частый мониторинг уровня калия. Первые измерения уровня калия в плазме следует проводить в течение первой недели после начала лечения. При обнаружении низкого уровня калия в плазме необходима корректировка дозы.

Содержание кальция

Тиазидные диуретики и диуретики, связанные с тиазидами, могут снизить выведение кальция с мочой и стать причиной преходящего увеличения уровня кальция в плазме. Выраженное повышение уровня кальция может быть причиной неустоенного гиперпаратиреоидизма, в связи с чем лечение необходимо прекратить до обследования функции паращитовидной железы.

Мочевая кислота

У пациентов с гиперурикемией могут участиться приступы подагры.

Литий

Препараты лития обычно не рекомендуются для одновременного применения

Спортсмены

Спортсменов необходимо предупредить о содержании в составе препарата индапамида, который может вызвать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Этнические различия

Как и другие ингибиторы АКФ, 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.

Пациенты пожилого возраста

Лечение следует начинать после предварительного исследования содержания калия и функции почек. Начальная доза подбирается с учетом степени снижения артериального давления, особенно в случаях нарушения водно-электролитного баланса, для того, чтобы избежать резкого снижения артериального давления и увеличение дозы следует проводить с осторожностью

Применение у детей

Эффективность и переносимость препарата Ко-Амлесса у детей и подростков не установлены.

Печеночная недостаточность

В редких случаях ингибиторы АКФ связывают с развитием синдрома, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует до скоротечного некроза печени и (иногда) приводящей к смерти. Механизм данного синдрома неясен. Пациентам, получающим ингибиторы АКФ, у которых развивается желтуха или выраженные увеличения печеночных ферментов, следует прекратить прием ингибиторов АКФ и находиться под соответствующим последующим медицинским наблюдением.

При нарушенной функции печени, тиазидные диуретики и диуретики, относящиеся к тиазидным, могут привести к печеночной энцефалопатии. В этом случае прием диуретиков необходимо прекратить немедленно.

У пациентов с нарушенной функцией печени период полувыведения амлодипина удлинится и значения AUC являются более высокими. Рекомендации по дозировке в

данной категории пациентов не разработаны, поэтому начинать прием препарата необходимо с наиболее низких доз допустимого диапазона, соблюдая осторожность как в самом начале лечения, так и при повышении дозы препарата. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени требуется медленное титрование дозы и тщательное наблюдение.

Почечная недостаточность

У пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности ($КК < 30$ мл/мин), лечение препаратом Ко-Амлесса противопоказано. Дозы 8 мг/5 мг/2,5 мг и 8 мг/10 мг/2,5 мг противопоказаны при почечной недостаточности тяжелой и средней тяжести ($КК < 60$ мл/мин).

У пациентов с гипертензией без видимых структурных нарушений почек, но у которых лабораторные анализы крови свидетельствуют о функциональной почечной недостаточности, лечение необходимо прекратить и, возможно, возобновить либо в низкой дозе, либо только с одним компонентом препарата.

Для таких пациентов обычное последующее медицинское наблюдение должно включать частый мониторинг калия и креатинина, после двух недель лечения, а затем каждые два месяца, в период терапевтической стабильности.

Случаи почечной недостаточности наблюдались, в основном, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или базовой почечной недостаточностью, включая стеноз почечной артерии.

Препарат не рекомендуется в случаях двустороннего стеноза почечных артерий или единственной функционирующей почки.

Гиповолемия, вызванная потерей жидкости и натрия, в результате приема диуретика в начале лечения, приводит к снижению гломерулярной фильтрации, что может вызывать увеличение уровней мочевины и креатинина в крови. Данная временная функциональная почечная недостаточность не имеет неблагоприятных последствий для пациентов с сохраненной функцией почек, но может ухудшить имеющуюся почечную недостаточность.

Для таких пациентов обычное последующее медицинское наблюдение должно включать частый мониторинг калия и креатинина, после двух недель лечения, а затем каждые два месяца во время периода терапевтической стабильности.

Сахарный диабет

У пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (спонтанная тенденция к повышению уровня калия), лечение следует начинать под наблюдением врача с уменьшенной начальной дозы.

Уровни гликемии следует тщательно контролировать у пациентов с сахарным диабетом, ранее получавших лечение пероральными противодиабетическими препаратами или инсулином, а именно в течение первого месяца лечения ингибитором АКФ (см. раздел 4.5).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

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 применения ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

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

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

Сочетание периндоприла с сакубитрилом и валсартаном противопоказано из-за повышения риска ангионевротического отека

Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом и валсартаном должен составлять не менее 36 часов. При прекращении лечения сакубитрилом и валсартаном между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения периндоприлом необходимо выдержать интервал не менее 36 часов. Одновременное применение других ингибиторов нейтральной эндопептидазы, NEP (например, рацекадотрила), и ингибиторов АКФ также может повысить риск ангионевротического отека. В этой связи необходимо тщательно взвесить соотношение пользы и риска перед применением ингибиторов NEP (например, рацекадотрила) пациентам, принимающим периндоприл.

Одновременное применение ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

Одновременный прием с ингибиторами мишени рапамицина млекопитающих – mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус) повышает риск ангионевротического отека (отек дыхательных путей и языка при наличии или отсутствии нарушения дыхательной функции).

Одновременный прием ингибиторов АКФ с глиптинами (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может привести к повышению риска развития ангионевротического отека. Следует соблюдать осторожность при применении вилдаглиптина пациенту, уже принимающему ингибитор АКФ.

Первичный гиперальдостеронизм

Антигипертензивные препараты, угнетающие ренин-ангиотензиновую систему, как правило, неэффективны у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. В связи с этим применение данного препарата не рекомендуется.

Беременность

Прием ингибиторов АКФ не следует начинать во время беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АКФ необходимо, при планировании беременности пациенток следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с установленным профилем безопасности для применения во время беременности. При наступлении беременности лечение ингибиторами АКФ следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативное лечение.

Печеночная энцефалопатия

При нарушенной функции печени применение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, особенно в случае дисбаланса электролитов может привести к развитию печеночной энцефалопатии, которая может прогрессировать до печеночной комы. В таких случаях следует сразу же прекратить прием диуретика.

Гипертонический криз

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертоническом кризе не установлены.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Препараты, содержащие сульфонамид или производные сульфонида, могут вызвать

идиосинкратическую реакцию, приводящую к хориоидальному выпоту с выпадением поля зрения, преходящей миопией и острой закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазах, что обычно наблюдается в течение нескольких часов до недель с момента начала приема препарата. Отсутствие лечения острой закрытоугольной глаукомы может привести к необратимой потере зрения. Первичное лечение заключается в срочном прекращении приема лекарственного средства. При неконтролируемом внутриглазном давлении может потребоваться немедленное медицинское или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать в себя наличие в анамнезе аллергических реакций на сульфонамид или пенициллин.

Особые предупреждения о вспомогательных веществах

Натрий

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть, практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые препараты или группы препаратов могут увеличивать частоту возникновения гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АКФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарины, иммуннодепрессанты, как циклоспорин или такролимус, триметоприм. Комбинация этих препаратов увеличивает риск гиперкалиемии.

Одновременное применение противопоказано:

Алискирен: у пациентов с диабетом или нарушением функции почек повышается риск развития гиперкалиемии, нарушается функция почек, увеличиваются сердечно-сосудистые осложнения и смертность.

Экстракорпоральная терапия: экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями: диализ или гемофильтрация с применением мембран с высокой ультрафильтрационной активностью (например, полиакрилонитриновых мембран) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата – повышают риск тяжелых анафилактикоидных реакций. При необходимости такой терапии следует использовать другой вид мембраны для диализа или другой класс антигипертензивных средств.

Сакубитрил и валсартан: применение периндоприла одновременно с сакубитрилом и валсартаном противопоказано, поскольку одновременное угнетение неприлизина и АКФ повышает риск ангионевротического отека. Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом и валсартаном должен составлять не менее 36 часов. Между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения периндоприлом необходимо выдержать интервал не менее 36 часов.

Сочетанное применение не рекомендуется:

Периндоприл/индапамид

Литий: при сочетанном приеме лития с ингибиторами АКФ отмечалось обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке и токсичность. Прием периндоприла в комбинации с индапамидом одновременно с литием не рекомендуется, но если это необходимо, то следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке.

Периндоприл

Алискирен: у пациентов без диабета или нарушения функции почек повышается риск гиперкалиемии, нарушается функция почек и увеличиваются сердечно-сосудистые осложнения и смертность

Сочетанное применение с ингибитором АКФ и блокатором рецепторов ангиотензина:

Имеются сообщения, что у пациентов с установленным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом без поражения других органов сочетанная терапия с ингибитором АКФ и блокатором рецепторов ангиотензина приводит к более высокой частоте гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острое нарушение функции почек) по сравнению с применением монотерапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Двойная блокада (напр., комбинирование ингибитора АКФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться индивидуально определенными случаями при тщательном контроле почечной функции, уровня калия и артериального давления.

Эстрамустин: риск увеличения побочных эффектов, таких, как ангионевротический отек (отек Квинке).

Калийсберегающие препараты (напр., триамтерен, амилорид), калий (соли):

Гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно совместно с нарушением функции почек (аддитивный гиперкалиемический эффект). Не рекомендуется принимать периндоприл совместно с вышеупомянутыми препаратами. Если сочетанное применение вышеупомянутых препаратов необходимо, их следует принимать с осторожностью и часто проводить контроль уровня калия в сыворотке. Информация о применении спиронолактона при сердечной недостаточности представлена в разделе "Сочетанное применение требует особой осторожности".

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол): одновременное применение ко-тримоксазола (триметоприм/сульфаметоксазол) повышает риск гиперкалиемии.

Амлодипин

Дантролен (инфузия): После приема верапамила и внутривенного введения дантролена наблюдалось развитие фибрилляции желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистой недостаточности, наряду с гиперкалиемией. В связи с риском развития гиперкалиемии, рекомендуется избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов, предрасположенных к злокачественной гипертермии и получающих лечение по поводу злокачественной гипертермии.

Грейпфрут или грейпфрутовый сок

У некоторых пациентов биодоступность препарата может повыситься и привести к усилению гипотензивных свойств.

Сочетанное применение требует особой осторожности:

Периндоприл/индапамид

Баклофен: повышается антигипертензивный эффект. Рекомендуется корректировать дозу антигипертензивного средства согласно клинической картине.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) (включая ацетилсалициловую кислоту ≥ 3 г/день)

Когда ингибиторы АКФ применяются одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами (т.е. ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные

НПВС), возможно снижение антигипертензивного эффекта. Сочетанное применение ингибиторов АКФ и НПВС может привести к развитию риска нарушения функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность, и увеличение уровня калия в сыворотке, особенно у пациентов с имеющейся нарушенной функцией почек. Комбинированные препараты следует применять с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать достаточное количество воды, а функция почек должна контролироваться с начала сочетанной терапии, а также регулярно в ходе лечения.

Периндоприл

Антидиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты)

Сочетанное применение ингибиторов АКФ и гипогликемических препаратов (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) может привести к усилению снижающего уровень глюкозы в крови действию и риску гипогликемии. Это феномен имеет место в течение первых недель комбинированного лечения и у пациентов с нарушением функции почек.

Калийнесберегающие диуретики

После начала терапии ингибитором АКФ у пациентов, принимающих диуретики, особенно тех, у которых отмечается наличие нарушения водно-электролитного баланса, возможно резкое снижение артериального давления. Возможно, гипотензивное воздействие можно снизить, отменив диуретик, увеличив объем жидкости или прием солей до начала терапии с низкими и постепенно увеличивающимися дозами периндоприла.

При артериальной гипертензии, когда предыдущее лечение диуретиками могло вызвать нарушение водно-электролитного баланса, следует прекратить прием диуретика до начала лечения ингибитором АКФ, после чего впоследствии можно будет добавить калийнесберегающий диуретик или начать прием ингибитора АКФ с низкой дозы, постепенно увеличивая.

При лечении застойной сердечной недостаточности диуретиками прием ингибитора АКФ следует начать с очень низкой дозы, возможно, после снижения дозы калийнесберегающего диуретика.

Во всех случаях функцию почек (уровень креатинина) следует контролировать в течение первых недель терапии с применением ингибиторов АКФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

Прием эплеренона или спиронолактона в дозировке 12,5-50 мг в сутки одновременно с низкими дозами ингибиторов АКФ во время лечения сердечной недостаточности II-IV класса по классификации (NYHA) с фракцией выброса <40% и с применением ранее ингибиторов АКФ и петлевых диуретиков приводит к риску развития потенциально летальной гиперкалиемии, особенно при несоблюдении рекомендаций приема данной комбинации препаратов.

До начала приема данной комбинации следует исключить гиперкалиемию и нарушение функции почек.

В первый месяц лечения рекомендуется проводить тщательный контроль содержания калия и креатинина в крови с периодичностью раз в неделю, а затем раз в месяц.

Рацекадотрил: известно, что ингибиторы АКФ (например, периндоприл) могут вызывать ангионевротический отек. Этот риск повышается при одновременном применении с рацекадотрилом (средство для лечения острой диареи).

Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

Одновременное применение ингибиторов мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) повышает риск ангионевротического отека.

Индапамид

Препараты, приводящие к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»

Вследствие риска развития гипокалиемии, индапамид следует принимать с осторожностью при одновременном применении с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», как, например:

- антиаритмические препараты класса IA (квинидин, гидроквинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол);
- некоторые нейролептики (хлорпромазин, циаемемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлюоперазин), бензамиды (амисульприд, сульприд, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (пимозид);
- другие препараты, как бепридил, цизаприд, дифеманил, в/в эритромицин, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, в/в винкамицин, метадон, астемизол, терфенадин.

Профилактика гипокалиемии и коррекция при необходимости: контроль QT интервала.

Амфотерицин В (в/в), глюкокортикоиды и минералокортикоиды (системно), тетракозактид, стимулирующие слабительные

Увеличение риска снижения уровня калия (аддитивный эффект). Контроль уровня калия и коррекция при необходимости; особое внимание должно быть уделено лечению с применением сердечных гликозидов. Рекомендуется применять слабительные, не стимулирующие моторику кишечника.

Препараты наперстянки

Гипокалиемия и/или гипомagneмия, способствует токсическому действию наперстянки. Рекомендуется проводить мониторинг уровня калия, магния в плазме крови и ЭКГ контроль и, при необходимости, коррекцию лечения.

Аллопуринол

Одновременное лечение с индапамидом может увеличить частоту реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амлодипин

Индукторы CYP3A4

При применении с известными индукторами CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме может меняться. Поэтому необходимо контролировать артериальное давление и регулировать дозировку как во время, так и после сопутствующего лечения. Особенно если это были сильные индукторы CYP3A4 (напр., рифампицин, зверобой продырявленный).

Сочетанное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторы протеазы, азольные противогрибковые препараты, макролиды как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дильтиазем) может привести к значительному увеличению экспозиции амлодипина. Клиническое проявление этих ФК вариаций может быть выражено сильнее у пожилых людей. Таким образом, может понадобиться клинический контроль и коррекция доз. У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, возрастает риск гипотензии. При

совместном применении амлодипина и кларитромицина рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами.

Сочетанное применение требует внимание:

Периндоприл/индапамид/амлодипин

Антидепрессанты группы имипрамина (трициклические), нейролептики:

Одновременное применение с препаратами данной группы может вызвать увеличение антигипертензивного действия и риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект)

Другие антигипертензивные препараты

Применение других антигипертензивных препаратов может привести к дополнительному гипотензивному эффекту.

Кортикостероиды, тетракозактид

Одновременный прием может вызвать снижение антигипертензивного действия (вызванная кортикостероидами задержка воды и солей).

Периндоприл

Антигипертензивные препараты и сосудорасширяющие средства

Сочетанное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими сосудорасширяющими средствами может привести к еще большему снижению артериального давления

Аллопуринол, цитостатики и иммунодепрессанты, системные кортикостероиды или прокаинамид

Сочетанное применение с ингибиторами АКФ может привести к повышению риска лейкопении.

Анестетики

Ингибиторы АКФ могут увеличивать гипотензивный эффект некоторых анестетиков.

Диуретики (тиазидные и петлевые диуретики)

Применение диуретиков в высоких дозах может привести к гиповолемии и риску гипотензии при начале приема периндоприла.

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

Увеличение риска ангиоэдемы вследствие вызванного глиптином снижения активности дипептидил пептидазы IV (DPP-IV) у пациентов при сочетанном лечении ингибиторами АКФ.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АКФ.

Золото

Нитритоидные реакции (симптомы включают покраснение лица, тошноту, рвоту и гипотензию) отмечались редко у пациентов, получающих терапию инъекциями золота (ауротиомалат натрия), и при сочетанной терапии ингибиторами АКФ, включая периндоприл.

Индапамид

Метформин: лактоацидоз вследствие приема метформина, возможной функциональной почечной недостаточностью, связанной с диуретиками и, в частности, с петлевыми диуретиками. Не следует применять метформин при уровнях креатинина выше 15 мг/л (135 микромоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 микромоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные вещества

В случаях обезвоживания при приеме диуретиков имеется повышенный риск развития

острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. До приема йодсодержащих контрастных веществ следует провести регидратацию.

Кальций (соли): при одновременном приеме имеется риск повышения уровня кальция в результате снижения выведения кальция с мочой.

Циклоспорин

Одновременное применение вызывает риск повышения уровня креатинина без изменения циркулирующего уровня циклоспорина даже при отсутствии истощения резервов соли и воды.

Амлодипин

Аторвастатин, дигоксин и варфарин

При взаимодействии с другими препаратами амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина и варфарина

Такролимус

При совместном применении с амлодипином существует риск повышения концентрации такролимуса в крови. Во избежание токсического действия такролимуса при применении амлодипина пациента, получающего такролимус, требуется контроль уровня такролимуса в крови и при необходимости коррекция дозы такролимуса.

Ингибиторы механистической мишени Рапамифина (mTOR)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может увеличить их экспозицию.

Циклоспорин

У пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых наблюдалось различное повышение концентрации циклоспорина на спаде терапевтической активности (в среднем на 0%–40%). У пациентов, перенесших трансплантацию почки и получающих амлодипин, следует контролировать концентрацию циклоспорина и снижать его дозу при необходимости.

Симвастатин

Сочетанное применение многократных доз 10 мг амлодипина с 80 мг симвастатина привело к 77% повышению экспозиции симвастатина по сравнению с монотерапией симвастатином. Следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг в сутки у пациентов, принимающих амлодипин.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Учитывая действие отдельных компонентов данного комбинированного препарата при беременности и кормлении грудью, не рекомендуется принимать Ко-Амлесса в первом триместре беременности. Препарат Ко-Амлесса противопоказан во время второго и третьего триместров беременности.

Кормление грудью

Ко-Амлесса противопоказана во время кормления грудью. Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

Амлодипин выделяется с грудным молоком. Доля материнской дозы, полученная младенцем, оценивалась с помощью интерквартильного размаха, который составлял 3–7%, максимум 15%. Действие амлодипина на детей грудного возраста не изучено.

Фертильность

Периндоприл/ индапамид

Не предполагается воздействие на фертильность человека.

Амлодипин

Сообщалось об обратимых биохимических изменениях в головке сперматозоидов у некоторых пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов. Клинические данные недостаточны для определения потенциального воздействия амлодипина на фертильность.

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

Исследования о влиянии препарата Ко-Амлесса на способность вождения автотранспорта и управления механизмами не проводились. При вождении автотранспорта или управлении механизмами следует учитывать возможность наступления головокружения или усталости.

4.8. Нежелательные реакции

Применение периндоприла ингибирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и способствует уменьшению потери калия, которая обусловлена индапамидом.

Наиболее частыми побочными реакциями во время лечения амлодипином являются сонливость, головокружение, головная боль, сердцебиение, покраснение, боль в животе, тошнота, отек голеностопного сустава, отек и усталость.

Периндоприл/ индапамид

Часто (встречаются у более 1%, но менее 10% пациентов)

- гипокалиемия
- головокружение, головная боль, парестезия, вертиго
- нарушения зрения (в том числе диплопия)
- шум в ушах
- гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией)
- одышка, кашель
- боль в животе, тошнота, боли в эпигастрии, рвота, диспепсия, сухость во рту, дисгевзия, диарея, запор
- анорексия
- зуд, сыпь, макулопапулезные высыпания
- мышечные спазмы
- астения

Нечасто (встречаются у более 0,1%, но менее 1% пациентов)

- аллергическая реакция: крапивница
- гипонатриемия
- изменения настроения
- нарушения сна
- депрессия
- бронхоспазм

- ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани
- потливость
- возможное обострение уже существующей острой диссеминированной красной волчанки
- нарушение функции почек
- импотенция

Редко (встречаются у более 0,01%, но менее 0,1% пациентов)

- гипохлоремия
- гипомагниемия
- синдром неадекватной секреции АДГ (SIADH)
- приливы
- анурия/олигоурия
- острая почечная недостаточность
- повышенное содержание билирубина и печеночных ферментов в сыворотке

Очень редко (встречаются у более 0,001%, но менее 0,01% пациентов)

- лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз или панцитопения, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия
- спутанность сознания
- стенокардия, возможно, вызванная чрезмерной гипотензией у пациентов группы высокого риска
- инфаркт миокарда, возможно, вызванный чрезмерной гипотензией у пациентов группы высокого риска
- аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)
- васкулит
- ринит
- эозинофильная пневмония
- панкреатит
- гепатит, цитолитический или холестатический гепатит
- эритема
- синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема)
- токсический эпидермальный некролиз

Исключительно редко/ В единичных случаях и т.д. (встречаются у менее 0,001% пациентов)

- трепетание/мерцание желудочков (возможно со смертельным исходом)
- возможность наступления печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности
- светочувствительность
- васкулит
- повышенный уровень мочевины в крови и креатинина в плазме, гиперкалиемия
- феномен Рейно
- хориоидальный выпот
- близорукость
- острая закрытоугольная глаукома
- мышечная слабость
- рабдомиолиз

Амлодипин

Часто (встречаются у более 1%, но менее 10% пациентов)

- сонливость, головокружение, головная боль
- боль в животе, тошнота
- отек голеностопного сустава
- отек, периферический отек
- усталость

Нечасто (встречаются у более 0,1%, но менее 1% пациентов)

- увеличение или снижение веса
- бессонница, изменения настроения
- тремор, гипестезия, парестезия
- нарушения зрения (в том числе диплопия)
- шум в ушах
- учащенное сердцебиение
- синкопе
- гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией)
- одышка, ринит
- рвота, диспепсия, изменения в перистальтике кишечника, сухость во рту
- алоpecia, пурпура, обесцвечивание кожи, потливость, зуд, сыпь
- артралгия, миалгия, мышечные спазмы, боль в спине,
- нарушения мочеиспускания, ночная полиурия, учащение мочеиспускания
- импотенция, гинекомастия
- боль в груди, астения, боль, недомогание
- снижение или увеличение веса

Редко (встречаются у более 0,01%, но менее 0,1% пациентов)

- спутанность сознания

Очень редко (встречаются у более 0,001%, но менее 0,01% пациентов)

- лейкопения/нейтропения, тромбоцитопения
- отек Квинке, аллергическая реакция: крапивница
- гипергликемия
- гипертония
- периферическая нейропатия
- инфаркт миокарда, возможно, вызванный чрезмерной гипотензией у пациентов группы высокого риска
- аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)
- кашель
- гипертрофический гингивит
- панкреатит, гастрит
- гепатит, холестатическая желтуха
- эритема (различные виды)
- ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани
- эритема
- эксфолиативный дерматит
- синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема)

- светочувствительность
- повышение уровня печеночных ферментов: АСТ, АЛТ (в основном, соответствуют холестазу)

Исключительно редко/В единичных случаях и т.д. (встречаются у менее 0,001% пациентов)

- феномен Рейно.

При приеме блокаторов кальциевых каналов сообщалось о единичных случаях экстрапирамидального синдрома.

Описание отдельных побочных реакций

Во время исследований II и III фаз, при сравнении 1,5 и 2,5 мг индапамида, анализ калия в плазме показал дозозависимый эффект индапамида:

- Индапамид 1,5 мг: калий в плазме крови $<3,4$ ммоль/л наблюдался у 10% пациентов и $<3,2$ ммоль / л у 4% пациентов после 4-6 недель лечения. Через 12 недель лечения среднее падение калия в плазме крови составляло 0,23 ммоль/л.

- Индапамид 2,5 мг: калий в плазме крови $<3,4$ ммоль/л наблюдался у 25% пациентов и $<3,2$ ммоль / л у 10% пациентов после 4-6 недель лечения. Через 12 недель лечения среднее падение калия в плазме крови составляло 0,41 ммоль/л.

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. Нур-Султан, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

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»

Тел.: + 375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/4

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am

Веб-сайт: 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 05 08

Адрес эл. почты: dlomt@pharm.kg

Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Периндоприл/индапамид

Симптомы: гипотензия и, возможно, рефлекторная тахикардия, иногда сопровождающиеся тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания, олигурией, которая может прогрессировать в анурию (в результате гиповолемии). Могут возникнуть нарушения уровня соли и воды в организме (понижение содержания натрия и калия в крови).

Лечение: первые мероприятия включают быстрое выведение принятого препарата (препаратов) с помощью промывания желудка и/или приёмом активированного угля, затем восстановление водного и электролитного баланса в специализированном учреждении, где показатели водного и электролитного баланса будут доведены до уровня нормы.

При развитии выраженной гипотензии пациента необходимо поместить в положение «лежа», голова должна быть опущена. При необходимости можно ввести внутривенно изотонический раствор, или использовать любой другой способ.

Периндоприлат, активную форму периндоприла, можно удалить из организма с помощью диализа.

Амлодипин

Симптомы: значительная передозировка амлодипином может привести к значительному расширению периферических сосудов и, возможно, к рефлекторной тахикардии. Описаны случаи выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода.

Лечение: При клинически значимой артериальной гипотензии вследствие передозировки амлодипином требуется проведение активных мероприятий, направленных на поддержание функции сердечно-сосудистой системы, включая мониторинг показателей работы сердца и легких, возвышенное положение конечностей, контроль объема циркулирующей жидкости и диуреза.

Для восстановления тонуса сосудов и АД, при условии отсутствия противопоказаний, возможно применение сосудосуживающих препаратов. Для устранения последствий блокады кальциевых каналов используют внутривенное введение глюконата кальция.

В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка. Применение активированного угля у здоровых добровольцев сразу или в течение 2 часов после приема

амлодипина в дозе 10 мг приводило к значительной задержке всасывания препарата.

Поскольку амлодипин в значительной степени связывается с белками сыворотки крови, гемодиализ малоэффективен.

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. АКФ ингибиторы, другие комбинации. Периндоприл, амлодипин и индапамид.

Код АТХ: C09BX01

5.1.1. Механизм действия

Ко-Амлесса представляет собой комбинацию периндоприла эрбумина – ингибитора АКФ, индапамида – хлоросульфонамидного диуретика и амлодипина – антагониста ионов кальция.

Фармакологическое действие препарата обусловлено свойствами каждого из этих компонентов, взятого по отдельности, а также аддитивным синергическим эффектом трех компонентов при их сочетании.

Периндоприл – это ингибитор фермента, конвертирующего ангиотензин I в ангиотензин II (АКФ) – сосудосуживающее вещество. Кроме того, энзим стимулирует выработку альдостерона корой надпочечников и деградацию брадикинина – сосудорасширяющего вещества – на неактивные гептапептиды.

Индапамид – является производным сульфонида с индольным кольцом, фармакологически относится к тиазидной группе диуретиков. Индапамид ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном разводящем сегменте. Он увеличивает выведения натрия и хлоридов с мочой и в меньшей степени – выделение калия и магния, тем самым увеличивая выход мочи и оказывая антигипертензивное действие.

Амлодипин – антагонист кальция, блокирует поступление ионов кальция через мембраны в гладкомышечные клетки миокарда и сосудов. Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии окончательно не установлен.

5.1.2. Фармакодинамические эффекты

Периндоприл

В результате происходит:

- снижение выработки альдостерона;
- увеличение активности ренина плазмы, так как альдостерон не усиливает отрицательную обратную связь;
- снижение общего периферического сопротивления сосудов с преимущественным действием на сосудистое ложе мышц и почек при длительном лечении; при этом не происходит задержки солей и жидкости или рефлекторной тахикардии.

Антигипертензивное действие периндоприла также проявляется у пациентов с низкой или нормальной концентрацией ренина.

Действие периндоприла обусловлено активностью метаболита периндоприлата. Другие метаболиты не активны.

Периндоприл снижает нагрузку на сердце:

- оказывая сосудорасширяющее действие на вены, возможно, путем изменения метаболизма простагландинов, снижает первоначальную нагрузку;
- посредством снижения общего периферического сопротивления сосудов снижает постнагрузку.

Доказано, что у пациентов с сердечной недостаточностью периндоприл:

- снижает давление наполнения левого и правого желудочка;
- снижает общее периферическое сосудистое сопротивление;
- увеличивает сердечный выброс и улучшают сердечный индекс;
- увеличивает местный кровоток в мышцах.

Также значительно улучшаются результаты пробы с физической нагрузкой.

Индапамид

Индапамид ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном разводящем сегменте. Он увеличивает выведения натрия и хлоридов с мочой и в меньшей степени - выделение калия и магния, тем самым увеличивая выход мочи и оказывая антигипертензивное действие.

Амлодипин

Амлодипин уменьшает ишемию следующими двумя путями:

1. Расширяет периферические артериолы и таким образом снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (постнагрузку на сердце).

В связи с разгрузкой сердца уменьшается нагрузка на сердце, что приводит к снижению потребления энергии и потребности в кислороде.

2. Расширяет главные коронарные артерии и коронарные артериолы. Их дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина в разовой суточной дозе обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления на протяжении 24 часов как в положении «лежа», так и «стоя».

У пациентов со стенокардией применение амлодипина один раз в сутки увеличивает время выполнения физической нагрузки, предотвращает развитие приступа стенокардии и депрессию сегмента ST (на 1 мм).

Амлодипин снижает частоту приступов стенокардии и количество принимаемых таблеток короткодействующего нитроглицерина.

Амлодипин не оказывает неблагоприятное влияние на обмен веществ и липиды плазмы крови и может применяться у пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

5.1.3. Клиническая эффективность и безопасность

Периндоприл активен при всех степенях гипертензии: легкой, умеренной и тяжелой.

Снижение систолического и диастолического артериального давления наблюдаются у пациентов как в положении «лежа», так и в положении «стоя».

Максимальная антигипертензивная активность после разовой дозы составляет от 4 до 6 часов и сохраняется в течение 24 часов.

Присутствует высокая степень остаточной блокировки АКФ через 24 часа (примерно 80%).

Пациенты, у которых отмечен терапевтический эффект, нормализованное артериальное давление достигается через один месяц и сохраняется без тахифилаксии. Прекращение лечения не имеет обратного эффекта при гипертензии.

Периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами, восстанавливает эластичность основных артериальных стволов, корректирует гистоморфометрические изменения сопротивления артерий и приводит к снижению гипертрофии левого желудочка.

При необходимости добавление тиазидных диуретиков дает аддитивный синергетический эффект.

Комбинация ингибитора АКФ с тиазидным диуретиком снижает риск развития гипокалиемии, связанный с приемом одного только диуретика.

Индапамид в монотерапии оказывает антигипертензивное действие длительностью до 24 часов. Этот эффект проявляется в дозах, в которых диуретические свойства минимальны.

Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластичности артерий и уменьшением резистентности артериол, и снижением общего периферического сосудистого сопротивления.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при превышении рекомендуемой дозы достигают плато терапевтического эффекта, в то время как частота побочных эффектов продолжает увеличиваться. Если лечение недостаточно эффективно, повышать дозу не рекомендуется.

Также установлено, что индапамид не влияет на метаболизм:

- липидов (триглицериды, холестерин липопротеинов низкой плотности и холестерин липопротеинов высокой плотности)
- углеводов, даже у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом.

Амлодипин

Исследования гипотензивного и гиполипидемического видов лечения в предупреждении сердечных приступов (Антигипертензивная и гиполипидемическая терапия для предотвращения сердечного приступа, ALLHAT), в котором применялись новые схемы лечения (амлодипин или ингибитор АКФ в качестве препаратов первой линии терапии) в сравнении с тиазидным диуретиком при легкой и умеренной гипертензии, не выявили значимых различий между терапией амлодипином и тиазидными диуретиками.

Сочетание периндоприла и индапамида оказывает дозозависимый антигипертензивный эффект на диастолическое и систолическое артериальное давление у пациентов в положении «лежа» и «стоя», вне зависимости от возраста. Действие препарата сохраняется в течении 24 ч. Стойкий терапевтический эффект развивается менее, чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома «отмены». Доказано, что одновременное применение периндоприла и индапамида оказывает антигипертензивное действие синергического происхождения, что является результатом отдельных эффектов, составляющих препарата.

5.2. Фармакокинетические свойства

5.2.1. Абсорбция

Периндоприл

При приеме внутрь, периндоприл всасывается быстро, максимальная концентрация (C_{max}) достигается в течение 1 часа. Период полураспада в плазме составляет 1 ч.

Индапамид

Индапамид быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические параметры индапамида не изменяются.

Амлодипин

При приеме внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо всасывается, $C_{\max}$ достигается через 6-12 часов после приема. Абсолютная биодоступность составляет 64-80%.

5.2.2. Распределение

Периндоприл

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.

Индапамид

Максимальная концентрация в плазме крови у людей достигается приблизительно через один час после перорального приема. Связывание с белками плазмы крови составляет 79%.

Амлодипин

Объем распределения равен примерно 21 л/кг. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина. Приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы.

5.2.3. Биотрансформация

Периндоприл

Периндоприл является пролекарством. 27% принятой дозы периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Кроме активного периндоприлата в организме образуется еще пять неактивных метаболитов. $C_{\max}$ периндоприлата в плазме достигается через 3-4 ч после приема препарата.

Прием пищи снижает превращение периндоприла в периндоприлат, и, следовательно - его биодоступность. Поэтому периндоприла эрбумин рекомендуется принимать один раз в сутки, перорально, утром перед завтраком.

Индапамид

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 14-24ч (в среднем-18ч). Повторный прием не приводит к кумуляции.

Амлодипин

Амлодипин в значительной степени метаболизируется в печени до образования неактивных метаболитов, 60% принятой дозы выводится с мочой, 10% - в виде неизмененного амлодипина.

Время достижения $C_{\max}$ амлодипина в плазме одинаковы у пожилых и у молодых пациентов.

5.2.4. Элиминация

Периндоприл

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

Выведение периндоприлата замедляется у пожилых пациентов, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью.

Поэтому, медицинское наблюдение должно включать частый мониторинг уровня креатинина и калия в крови.

При диализе клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Кинетика периндоприла меняется у пациентов с циррозом печени: печеночный клиренс активного вещества замедляется вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата не снижается и коррекции дозы не требуется.

Индапамид

Индапамид выводится, главным образом, с мочой (70% дозы) и калом (22%) в виде неактивных метаболитов.

Амлодипин

$T_{1/2}$ из плазмы составляет 35-50 часов, что соответствует применению препарата один раз в сутки. Время достижения $C_{\max}$ амлодипина в плазме одинаковы у пожилых и у молодых пациентов.

У пожилых пациентов клиренс амлодипина снижается, что сопровождается увеличением AUC и $T_{1/2}$.

Рекомендуемый режим дозирования для пожилых аналогичен таковому для взрослых, хотя

увеличение дозы должно проводиться с осторожностью.

5.2.5. Линейность (нелинейность)

Связь между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме является линейной.

5.3. Данные доклинической безопасности

Периндоприл

В исследованиях хронической пероральной токсичности (на крысах и обезьянах) выявлено, что органом-мишенью являются почки, где возникает обратимое повреждение. В исследованиях *in vitro* или *in vivo* мутагенность не наблюдалась. Исследования репродуктивной токсичности (крысы, мыши, кролики и обезьяны) не показали признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако было показано, что ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ), как класс, оказывают влияние на позднее развитие плода, приводя к гибели плода или порокам развития у грызунов и кроликов: наблюдаются почечная недостаточность и увеличение пери- и постнатальной смертности. В долгосрочных исследованиях на крысах и мышах канцерогенность не наблюдалась.

Индапамид

Самые высокие дозы, вводимые перорально различным видам животных (в 40–8000 раз превышающие терапевтическую дозу), показали увеличение диуретических свойств индапамида.

Основные симптомы интоксикации во время исследований острой токсичности индапамида, вводимого внутривенно или внутривенно, были связаны с фармакологическим действием индапамида, то есть брадикардией и периферической вазодилатацией. У индапамида не выявлено мутагенных и канцерогенных свойств.

Периндоприл / индапамид

Исследования репродуктивной токсичности показали отсутствие эмбриотоксичности или тератогенности, а также отсутствие нарушений фертильности.

Амлодипин

Исследования репродуктивной функции на крысах и мышах показали задержку родов, увеличение их продолжительности и снижение выживаемости потомства в дозах, примерно в 50 раз превышающих максимально рекомендуемую дозу для человека в пересчете на мг/кг. Не обнаружено влияния на фертильность крыс, получавших амлодипин (самцы в течение 64 дней и самки за 14 дней до спаривания) в дозах до 10

мг/кг/день (8 раз* максимальная рекомендуемая человеческая доза 10 мг на основе мг/м²). В другом исследовании на крысах, в котором самцам крыс вводили амлодипина бесилат в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой для человека в пересчете на мг/кг, было обнаружено снижение уровня фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме, а также снижение плотности сперматозоидов и количество зрелых сперматид и клеток Сертоли.

У амлодипина при проведении исследования на крысах и мышах, получавших амлодипин в течение двух лет, в концентрациях, рассчитанных для обеспечения суточных уровней дозировок 0,5, 1,25 и 2,5 мг/кг/сут, не выявлено признаков канцерогенности. Наибольшая доза (для мышей, аналогично, и для крыс дважды* максимальная рекомендуемая клиническая доза 10 мг на основе мг/м²) была близка к максимально переносимой дозе для мышей, в отличие от крыс.

Исследования мутагенности не выявили каких-либо эффектов, связанных с препаратами, как на генном, так и на уровне хромосомном уровне.

* Исходя из веса пациента 50 кг

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102
Целлюлоза микрокристаллическая тип 112
Крахмал прежелатинизированный тип 1500
Натрия крахмала гликолят
Кальция хлорида гексагидрат
Натрия гидрокарбонат
Кремния диоксид коллоидный водный
Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности!

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке, при температуре не выше 25 °С.

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 фольги алюминиевой.

По 3, 6 или 9 контурные ячейковые упаковки 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 или работы с ним

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

Веб-сайт: www.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.: + 3757407409230

Факс: + 3757407409230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.by

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1, офис 103

Тел.: + 374 11 56 00 11

Адрес эл. почты: info@krka.am

Веб-сайт: www.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

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ко-Амлесса доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>

ТІГІЛГЕН, НӨМІРЛЕНГЕН ЖӘНЕ МӨРМЕН
БЕКІТІЛГЕН /
ПРОШИТО, ПРОНУМЕРОВАНО И СКРЕПЛЕНО

ПЕЧАТЬЮ
(на 20 листах)
ПАРАК / ЛИСТОВ
КҮНІ / ДАТА 27.07.24

