

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НД ВБ

8980 - 2020

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ко-Амлесса таблетки 2 мг/5 мг/0,625 мг
Ко-Амлесса таблетки 4 мг/5 мг/1,25 мг
Ко-Амлесса таблетки 4 мг/10 мг/1,25 мг
Ко-Амлесса таблетки 8 мг/5 мг/2,5 мг
Ко-Амлесса таблетки 8 мг/10 мг/2,5 мг



Perindopril / Amlodipine / Indapamide

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Таблетки 2 мг/5 мг/0,625 мг

Каждая таблетка содержит 2 мг периндоприла эрбумина, 5 мг амлодипина (в форме бесилата) и 0,625 мг индапамида.

Таблетки 4 мг/5 мг/1,25 мг

Каждая таблетка содержит 4 мг периндоприла эрбумина, 5 мг амлодипина (в форме бесилата) и 1,25 мг индапамида.

Таблетки 4 мг/10 мг/1,25 мг

Каждая таблетка содержит 4 мг периндоприла эрбумина, 10 мг амлодипина (в форме бесилата) и 1,25 мг индапамида.

Таблетки 8 мг/5 мг/2,5 мг

Каждая таблетка содержит 8 мг периндоприла эрбумина, 5 мг амлодипина (в форме бесилата) и 2,5 мг индапамида.

Таблетки 8 мг/10 мг/2,5 мг

Каждая таблетка содержит 8 мг периндоприла эрбумина, 10 мг амлодипина (в форме бесилата) и 2,5 мг индапамида.

Полный список вспомогательных компонентов см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Таблетки 2 мг/5 мг/0,625 мг: белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на одной стороне таблетки. Риски предназначена исключительно для разламывания таблетки с целью облегчения проглатывания и не обеспечивает деление таблетки на равные части.

Таблетки 4 мг/5 мг/1,25 мг: белого или почти белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые таблетки со скошенными краями.

Таблетки 4 мг/10 мг/1,25 мг: белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на одной стороне таблетки. Риски предназначена исключительно для разламывания таблетки с целью облегчения проглатывания и не обеспечивает деление таблетки на равные части.

Таблетки 8 мг/5 мг/2,5 мг: белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые таблетки.

Таблетки 8 мг/10 мг/2,5 мг: белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне таблетки. Риски предназначена исключительно для разламывания

Специалист по регистрации

М.А.Вихрова

27.04.2023

Стр 1 из 33

27 АПР 2023

таблетки с целью облегчения проглатывания и не обеспечивает деление таблетки на равные части.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Ко-Амлесса показана для лечения артериальной гипертензии у пациентов, которые контролируют артериальное давление крови применением периндоприла, индапамида и амлодипина в тех же дозировках.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Комбинированный препарат с фиксированной дозировкой не подходит для начальной терапии.

Если необходимо изменить режим дозирования препарата, это выполняют на индивидуальной основе путем титрования дозы компонентов по отдельности.

Максимальная рекомендуемая доза препарата Ко-Амлесса составляет 8 мг/10 мг/2,5 мг в день.

Нарушение функции почек и пациенты пожилого возраста (см. разделы 4.4 и 5.2)

Выведение периндоприлата снижается у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с почечной недостаточностью. Поэтому обычное медицинское наблюдение включает частый мониторинг уровня креатинина и калия.

Лечение препаратом Ко-Амлесса пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) противопоказано.

Ко-Амлесса, таблетки 8 мг/5 мг/2,5 мг

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

Таблетки 8 мг/5 мг/2,5 мг и 8 мг/10 мг/2,5 мг противопоказаны пациентам с нарушением функции почек тяжелой и умеренной степени (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин).

Ко-Амлессу можно назначать пациентам с клиренсом креатинина ≥ 60 мл/мин. Таким пациентам рекомендуется титрование дозы отдельных компонентов на индивидуальной основе.

Изменения плазменных концентраций амлодипина не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не поддается диализу.

Нарушение функции печени (см. разделы 4.4 и 5.2)

При нарушении функции печени тяжелой степени применение противопоказано.

Не был установлен режим дозирования для пациентов с нарушением функции печени умеренной степени. Поэтому препарат Ко-Амлесса следует назначать с осторожностью.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность препарата Ко-Амлесса у детей и подростков не установлены.

Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Одну таблетку в день в виде разовой дозы, желательно принимать утром перед приемом пи-

Верно

Специалист по регистрации



М.А. Вихрова

27 АПР 2023 ВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

27.04.2023

Стр 2 из 33

8980 - 2020

щи.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к периндоприлу или любому другому ингибитору АПФ, к индапамиду или к любым другим сульфонидам, к амлодипину или к производным дигидропиридина, и к любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1.
- Ангioneвротический отек, связанный с проведением терапии ингибиторами АПФ, в анамнезе (см. раздел 4.4).
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Тяжелая гипотензия.
- Шок (включая кардиогенный).
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз высокой степени).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Нарушение функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин).

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

- Таблетки 8 мг/5 мг/2,5 мг и 8 мг/10 мг/2,5 мг противопоказаны пациентам с нарушением функции почек тяжелой и умеренной степени (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин).

- Печеночная энцефалопатия.
- Нарушение функции печени тяжелой степени.
- Гипокалиемия.
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Сопутствующее применение Ко-Амлесса и алискирен-содержащих препаратов противопоказано пациентам с сахарным диабетом или нарушением функции почек ($СКФ < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Сопутствующее применение сакубитрила/валсартана. Препарат Ко-Амлесса не следует начинать принимать раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. также разделы 4.4 и 4.5).
- Экстракорпоральное лечение, которое приводит к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5).
- Значительный двусторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4).

По причине отсутствия достаточного терапевтического опыта таблетки Ко-Амлесса не следует использовать в следующих случаях:

- пациентам, находящимся на диализе,
- пациентам с декомпенсированной сердечной недостаточностью без лечения.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, были зарегистрированы нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и отсутствием других осложняющих факторов нейтропения встречается редко. Периндоприл следует использовать с особой осторожностью пациентам с коллагеновыми сосудистыми за-

27.04.2023

27 АПР 2023

Стр 3 из 33

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

болеваниями, пациентам, которые проходят иммуносупрессивную терапию, терапию аллопуринолом или прокаинамидом или их комбинацией, особенно при наличии нарушения функции почек в анамнезе. У некоторых из таких пациентов были зарегистрированы случаи развития серьезных инфекций, когда пациенты не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. Если такие пациенты применяют периндоприл, рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов. Следует информировать пациентов о необходимости сообщать о любых признаках развития инфекции (например, о появлении боли в горле, лихорадки) (см. разделы 4.5 и 4.8).

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани редко встречается у пациентов, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, включая периндоприл (см. раздел 4.8). Данные явления могут наблюдаться в любое время во время лечения. В таких случаях следует незамедлительно прекратить прием периндоприла, пациент должен находиться под постоянным контролем до полного устранения симптомов. В тех случаях, когда отек наблюдался только в области лица и губ, он обычно проходил без лечения, хотя рекомендуется принимать антигистаминные препараты для облегчения симптомов.

Ангионевротический отек, связанный с отеком гортани, может иметь летальный исход. В случае отека языка, голосовой щели или гортани, которые могут вызвать обструкцию дыхательных путей, следует назначить соответствующую терапию, которая может включать подкожное введение раствора эпинефрина 1 : 1000 (от 0,3 мл до 0,5 мл) и/или принятие иных мер для быстрого освобождения дыхательных путей.

Сообщалось, что у чернокожих пациентов, получавших ингибиторы АПФ, частота случаев развития ангионевротического отека была выше, чем у светлокожих пациентов.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с терапией ингибиторами АПФ, может наблюдаться повышенный риск развития ангионевротического отека при приеме ингибиторов АПФ (см. раздел 4.3).

Редко сообщалось о случаях развития ангионевротического отека кишечника у пациентов, получавших ингибиторы АПФ. У таких пациентов отмечалась боль в животе (с тошнотой или рвотой, или без них); в некоторых случаях не было зарегистрировано ангионевротического отека лица в анамнезе, а уровень С-1 эстеразы был в норме. Ангионевротический отек был диагностирован с помощью процедур, включающих КТ брюшной полости, УЗИ или во время проведения операции. Симптомы проходили после прекращения приема ингибитора АПФ. Ангионевротический отек кишечника следует включить в дифференциальную диагностику пациентов, которые принимают ингибиторы АПФ при абдоминальных болях.

Сопутствующее применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано по причине повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом/валсартаном не следует начинать ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Периндоприл не следует начинать принимать раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. также разделы 4.3 и 4.5).

Сопутствующее применение ингибиторов АПФ с ингибиторами нейтральной эндопептидазы NEP (например, с рацекадотрилом), ингибиторами мишени рапамицина в клетках (например, с сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, с линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отечность дыхательных путей или языка, с нарушением дыхания или без нарушения дыхания) (см. раздел 4.5). Следует соблюдать осторожность в начале приема рацекадотрила, ингибиторов мишени рапамицина в клетках (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и глиптинов (например, линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина) у пациентов, которые уже принимают ингиби-

торы АПФ.

Анафилактикоидные реакции при десенсибилизации

Были зарегистрированы отдельные случаи, когда у пациентов отмечались устойчивые анафилактикоидные реакции с угрозой для жизни при приеме ингибиторов АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ следует использовать с осторожностью у пациентов с аллергией при проведении десенсибилизации, а также следует избегать приема ингибиторов АПФ у пациентов, проходящих иммунотерапию ядами. Однако можно избежать развития данных реакций путем временной отмены ингибиторов АПФ в течение не менее 24 часов до начала процедуры десенсибилизации.

Анафилактикоидные реакции при аферезе ЛПНП

Редко пациенты, получающие ингибиторы АПФ при аферезе ЛПНП с декстрансульфатом, испытывают опасные для жизни анафилактикоидные реакции. Можно избежать развития данных реакций путем временного отказа от терапии ингибиторами АПФ перед каждым аферезом.

Пациенты, проходящие гемодиализ

Были зарегистрированы анафилактикоидные реакции у пациентов, проходящих диализ с помощью мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например, AN 69®), и одновременно получающих ингибиторы АПФ. У таких пациентов следует рассмотреть возможность применения диализной мембраны другого типа или антигипертензивного препарата другого класса.

Первичный альдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не отвечают на лечение антигипертензивными лекарственными средствами, воздействующими путем ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому использование данного препарата не рекомендуется.

Калийсберегающие препараты, добавки калия или калийсодержащие заменители соли

Обычно не рекомендуется сочетать периндоприл с калийсберегающими препаратами, добавками калия или калийсодержащими заменителями соли (см. раздел 4.5).

Печеночная энцефалопатия

Индапамид: при нарушении функции печени тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут вызвать, особенно в случае дисбаланса электролитов, печеночную энцефалопатию, которая, прогрессируя, может привести к печеночной коме. В таком случае следует немедленно прекратить прием диуретических средств.

Фоточувствительность

Сообщалось о случаях реакций фотосенсибилизации при применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (см. раздел 4.8). При развитии во время терапии явлений фотосенсибилизации, рекомендуется прекращение лечения. Если необходимо повторное введение диуретика, рекомендуется защищать открытые участки кожи от солнца или от искусственного ультрафиолетового излучения.

Беременность и лактация

Ингибиторы АПФ не следует принимать во время беременности. За исключением случаев, когда непрерывная терапия с помощью ингибиторов АПФ считается принципиально необходимой, пациентов, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные антигипертензивные препараты с установленным профилем безопасности применения во время бе-

27.04.2023

27 апр 2023

Стр 5 из 33

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

ременности. В случае, если беременность диагностирована, следует немедленно прекратить прием ингибиторов АПФ и, при необходимости, начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) лечение противопоказано.

Ко-Амлесса, таблетки 8 мг/5 мг/2,5 мг

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

Таблетки 8 мг/5 мг/2,5 мг и 8 мг/10 мг/2,5 мг противопоказаны пациентам с нарушением функции почек тяжелой и умеренной степени (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин).

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без ранее выявленных явных нарушений функции почек могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае следует прекратить прием препарата. Возобновление лечения возможно либо в меньшей дозе, либо только одним из компонентов.

При наблюдении таких пациентов обычно выполняют контроль уровней калия и креатинина через две недели лечения, а затем каждые два месяца в течение периода терапевтической стабильности. Нарушение функции почек отмечалось в основном у пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени или с уже имеющейся почечной недостаточностью, включая стеноз почечной артерии.

Как правило, не рекомендуется применять лекарственный препарат при двустороннем стенозе почечной артерии или у пациентов с одной функционирующей почкой.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны только в случае, когда функция почек в норме или нарушена незначительно (уровень креатинина ниже 25 мг/л, то есть 220 мкмоль/л у взрослых). У пациентов пожилого возраста уровень креатинина в плазме следует корректировать с учетом возраста, массы тела и пола пациента в соответствии с формулой Кокрофта:

$Cl_{Cr} = (140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела} / 0,814 \times \text{уровень креатинина в плазме}$

где: возраст в годах

масса тела в кг

уровень креатинина в плазме в мкмоль/л

Данная формула пригодна для мужчин пожилого возраста и подлежит корректировке для женщин путем умножения полученного результата на 0,85.

Гиповолемия, которая развивается в результате потери запасов воды и натрия, в связи с приемом диуретических средств в начале лечения, приводит к снижению клубочковой фильтрации. Это может привести к повышению уровня мочевины и креатинина в крови. Такая преходящая функциональная почечная недостаточность не имеет неблагоприятных последствий у пациентов с нормальной функцией почек, но может усугубить нарушение функции почек.

При наблюдении таких пациентов обычно выполняют частый контроль уровня калия и креатинина, через две недели лечения, а затем каждые два месяца в течение периода терапевтической стабильности.

Гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Имеется риск развития внезапной гипотензии на фоне уже имеющегося снижения содержания натрия (особенно у пациентов, у которых артериальное давление было низким вначале, в случаях стеноза почечной артерии, застойной сердечной недостаточности или цирроза с отеком и асцитом). Поэтому блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может вызывать, особенно во время первого введения препарата и в течение первых двух недель лечения, внезапное снижение артериального давления и/или повышение уровня креатинина в плазме, что

27.04.2023

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
27 АПР 2023

Стр 6 из 33

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

свидетельствует о развитии функциональной почечной недостаточности. Иногда, хотя и редко, подобное расстройство развивается остро, и начало процесса трудно предугадать.

Поэтому следует проводить систематическую проверку на наличие клинических признаков нарушения водно-электролитного баланса, которые могут возникнуть при интеркуррентном эпизоде диареи или рвоты. У таких пациентов следует проводить регулярный контроль уровня электролитов в плазме крови.

Выраженная гипотензия может потребовать внутривенного введения изотонического физиологического раствора. Преходящая гипотензия не является противопоказанием к продолжению лечения. После восстановления удовлетворительного объема крови и стабилизации артериального давления лечение можно начинать снова либо в уменьшенной дозе, либо с применением только одного из компонентов.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные, свидетельствующие о том, что сопутствующее применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена обуславливает увеличение риска развития гипотензии, гиперкалиемии и сниженной функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС посредством комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

В случае если терапия на основе двойной блокады считается абсолютно необходимой, ее следует осуществлять исключительно под наблюдением специалиста, а также при условии проведения частого и тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и артериального давления. Не следует одновременно назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II пациентам с диабетической нефропатией.

Реноваскулярная гипертензия

Лечение реноваскулярной гипертензии - реваскуляризация. Тем не менее, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут быть эффективны для пациентов с реноваскулярной гипертензией, ожидающих реконструктивную операцию, или в случае, когда такую операцию провести невозможно.

Имеется повышенный риск развития гипотензии и почечной недостаточности, если пациент с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии в одной функционирующей почке принимает ингибиторы АПФ (см. раздел 4.3). Лечение диуретиками может являться сопутствующим фактором. Утрата функции почек может наблюдаться даже при незначительном изменении уровня креатинина в сыворотке у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Если препарат Ко-Амлесса назначают пациентам со стенозом почечной артерии или с подозрением на стеноз почечной артерии, лечение следует начинать в стационаре с низкой дозы препарата. Следует контролировать функцию почек и уровень калия, поскольку у некоторых пациентов развилась функциональная почечная недостаточность, которая прошла при прекращении лечения.

Ко-Амлесса, таблетки 8 мг/5 мг/2,5 мг

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

Лечение с помощью таблеток 8 мг/5 мг/2,5 мг и 8 мг/10 мг/2,5 мг не применимо для пациентов с известным или предполагаемым стенозом почечной артерии, поскольку лечение следует начинать в условиях стационара в дозировке ниже 8 мг/5 мг/2,5 мг или 8 мг/10 мг/2,5 мг.

Пациенты с диагностированным атеросклерозом

Имеется риск развития гипотензии у всех пациентов, но пациентам с сердечно-сосудистой болезнью

27.04.2023		Верно Специалист по регистрации М.М. Викрова 27 АПР 2023 СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	Стр 7 из 33
------------	--	---	-------------

сердца или недостаточностью кровообращения мозга следует проявить особую осторожность, при этом лечение следует начинать с низкой дозы препарата.

Сердечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность у пациентов с сердечной недостаточностью.

Не следует прекращать лечение бета-блокаторами у пациентов с артериальной гипертензией и коронарной недостаточностью: ингибитор АПФ следует добавить к бета-блокатору.

В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класс III и IV NYHA) сообщаемая частота отека легких была выше в группе, получавшей амлодипин, чем в группе плацебо (см. раздел 5.1). Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует использовать с осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, так как они могут увеличить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Стеноз аортального или митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Пациенты, страдающие сахарным диабетом

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

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ следует проводить тщательный мониторинг гликемии (см. раздел 4.5).

Кашель

Сообщалось о случаях появления сухого кашля при использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Кашель носит стойкий характер, исчезает при прекращении лечения. Следует учитывать ятрогенную этиологию данного симптома. Если назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента все еще является предпочтительным, можно рассмотреть возможность продолжения лечения.

Хирургические операции / анестезия

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут приводить к развитию гипотензии в случаях выполнения анестезии, особенно когда вводимый анестетик обладает гипотензивным действием.

Поэтому рекомендуется по возможности прекратить лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента длительного действия, такими как периндоприл, за один день до проведения хирургической операции.

Нарушение функции печени

Редко ингибиторы АПФ связаны с развитием синдрома, который начинается с холестатической желтухи и быстро прогрессирует до некроза печени и (иногда) летального исхода. Механизм развития такого синдрома неизвестен. Пациентам, получающим ингибиторы АПФ, у которых появляется желтуха или отмечается повышение уровня печеночных ферментов, следует прекратить прием ингибитора АПФ и пройти соответствующее медицинское наблюдение (см. раздел 4.8).

При нарушении функции печени тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут приводить к развитию печеночной энцефалопатии. В таком случае следует немедленно прекратить прием

27.04.2023

27 АПР 2023

Стр 8 из 33

Министерство здравоохранения
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

диуретических средств.

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и значения AUC увеличиваются; рекомендации по режиму дозирования не установлены. Соответственно, лечение следует начинать с низких доз амлодипина и соблюдать осторожность, как в начале лечения, так и при увеличении дозы препарата. Для пациентов с тяжелым нарушением функции печени могут потребоваться медленное титрование дозы и тщательный мониторинг.

Водно-электролитный баланс

Уровень натрия

Следует проверить до начала лечения, а затем необходимо проверять через равные промежутки времени. Любое лечение диуретическими препаратами может привести к гипонатриемии, иногда с очень серьезными последствиями. Первоначально снижение уровня натрия может протекать бессимптомно, поэтому необходим контроль данного показателя на регулярной основе. Чаще следует проводить анализ у пациентов пожилого возраста и у пациентов с циррозом печени (см. разделы 4.8 и 4.9).

Гипонатриемия с гиповолемией может являться причиной дегидратации и ортостатической гипотензии. Сопутствующая потеря ионов хлора может привести к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, частота и степень которого незначительны.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. Эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. К факторам риска развития гиперкалиемии относятся следующие: почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, гипоальдостеронизм, интеркуррентные явления, в частности дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), добавок калия или калийсодержащих заменителей солей; а также прием других препаратов, связанных с повышением уровня калия в сыворотке (например, гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, также известный как триметоприм / сульфаметоксазол, и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ацетилсалициловая кислота ≥ 3 г/день, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус). Применение добавок калия, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей солей, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может привести к развитию серьезной аритмии, иногда с летальным исходом. Калийсберегающие диуретики и блокаторы ангиотензиновых рецепторов следует применять с осторожностью пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также следует контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек (см. раздел 4.5).

Гипокалиемия

Снижение уровня калия при гипокалиемии является основным риском, связанным с применением тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Гипокалиемия может вызвать мышечные нарушения. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, особенно на фоне тяжелой гипокалиемии. Следует избегать снижения уровня калия ($< 3,4$ ммоль/л) в группах пациентов с высоким риском, а именно у пациентов пожилого возраста и/или у субъектов с недостаточностью питания, независимо от того, принимают ли они несколько препаратов, у пациентов с циррозом печени, отеками и асцитом, у пациентов с коронарной болезнью и сердечной недостаточностью. В таких случаях гипокалиемия способствует увеличению токсического действия сер-

27.04.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

27 АПР 2023

Стр 9 из 33

8980 - 2020

дечных гликозидов на сердце и риска нарушений сердечного ритма.

Пациенты с увеличением интервала QT также относятся к группе риска, независимо от происхождения заболевания: носит ли оно врожденный или ятрогенный характер. Гипокалиемия, как и в случае брадикардии, выступает фактором, который способствует развитию серьезных нарушений ритма, в частности, пируэтной тахикардии, которая может привести к летальному исходу.

Во всех случаях необходимо чаще контролировать уровень калия. Первое измерение уровня калия в плазме крови выполняют в течение первой недели после начала лечения.

При низком уровне калия требуется его корректировка. Гипокалиемия на фоне низких концентраций магния может быть резистентной к лечению до тех пор, пока не будет проведена корректировка содержания магния в сыворотке крови.

Уровень магния

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, включая индапамид, повышают выведение магния с мочой, что может привести к гипوماгнемии (см. разделы 4.5 и 4.8).

Уровень кальция

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут снизить выведение кальция с мочой и привести к умеренному и кратковременному повышению уровня кальция в плазме. Значительно повышенный уровень кальция может быть связан с развитием недиагностированного гиперпаратиреоза. В таких случаях лечение следует прекратить до исследования функции паращитовидной железы.

Мочевая кислота

Приступы подагры могут участиться у пациентов с гиперурикемией.

Препараты лития

Препараты лития обычно не рекомендуются для совместного приема (см. раздел 4.5).

Спортсмены

Спортсмены должны учитывать, что данный продукт содержит активное вещество (индапамид), которое может давать положительную реакцию в допинг-тестах.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды или производные сульфонамида, могут вызывать идиосинкразические реакции, приводящие к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой кратковременной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают потерю остроты зрения или боль в глазах, которые возникают, как правило, в течение нескольких часов или недель после начала приема лекарственного препарата. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При проявлении симптомов необходимо как можно скорее прекратить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут быть аллергические реакции на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Расовая принадлежность

Как и в случае применения других ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, периндоприл, судя по всему, менее эффективен в понижении артериального давления у темнокожих пациентов, чем у представителей других рас, возможно, в связи с более высоким пока-

Верно

27 АПР 2023

27.04.2023

Стр 10 из 33

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

зателем распространения низкого уровня ренина у темнокожих пациентов с гипертензией.

Пациенты пожилого возраста

Следует проверить функцию почек и уровень калия до начала лечения.

Начальная доза впоследствии корректируется в соответствии с изменением артериального давления, особенно при наличии водно-электролитных нарушений, чтобы избежать внезапно-го развития гипотензии. При этом увеличивать дозу препарата следует с осторожностью (см. раздел 5.2).

Пациенты детского возраста

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

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, то есть фактически «не содержит натрия».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) посредством комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена ассоциируется с более высокой частотой развития таких нежелательных явлений, как гипотензия, гиперкалиемия и сниженная функция почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с монотерапией препаратом, воздействующим на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарственные препараты, которые приводят к развитию гиперкалиемии

Хотя содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, гиперкалиемия может возникнуть у некоторых пациентов, принимающих Ко-Амлессу. Некоторые лекарственные препараты или терапевтические средства могут увеличивать вероятность развития 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 ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, подобно амилориду. Комбинация указанных препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии. В связи с этим, комбинация указанных препаратов с Ко-Амлессой не рекомендуется. Если одновременное применение показано, их следует применять с осторожностью и при частом мониторинге уровня калия в сыворотке крови.

Сопутствующее применение противопоказано (см. раздел 4.3)

Алискирен

У пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности увеличивается.

Экстракорпоральное лечение

Экстракорпоральное лечение, которое приводит к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такое как диализ или гемофильтрация, на основе мембраны высокой гид-

Верно
Специалист по регистрации
М.А. Вихров

27.04.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

27 апр 2023

Стр 11 из 33

равлической проницаемостью (например, полиакрилонитрильные мембраны) и аферез липо-протеинов низкой плотности с декстрана сульфатом повышает риск развития анафилактических реакций тяжелой степени (см. раздел 4.3). В таком случае следует рассмотреть возможность применения диализной мембраны другого типа или антигипертензивного препарата другого класса.

Сакубитрил/валсартан

Противопоказано сопутствующее применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном, поскольку это увеличивает риск развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4).

Сопутствующее применение не рекомендовано

Алискирен

У пациентов, не страдающих сахарным диабетом, или у пациентов без нарушения функции почек, увеличивается риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел 4.4).

Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина

В научной литературе сообщалось, что у пациентов с атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или с сахарным диабетом с поражением органов-мишеней сопутствующая терапия ингибитором АПФ и блокаторами ангиотензиновых рецепторов приводит к более частому развитию гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшению функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением одного препарата, действующего на систему ренин-ангиотензин-альдостерон. Двойная блокада (например, путем сочетания ингибитора АПФ с антагонистом рецептора ангиотензина II) может применяться только в отдельных случаях при тщательном контроле функции почек, уровня калия и артериального давления (см. раздел 4.4).

Эстрамустин

Риск усиления нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек.

Препараты лития

Сообщалось о случаях обратимого увеличения концентраций лития в сыворотке крови и развития токсических реакций во время одновременного применения лития и ингибиторов АПФ. Не рекомендуется применять периндоприл в сочетании с индапамидом и препаратами лития, но, если такая комбинация является необходимой, следует тщательно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

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

Гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно при нарушении функции почек (аддитивный гиперкалиемический эффект). Не рекомендуется применять периндоприл в сочетании с указанными лекарственными препаратами (см. раздел 4.4). Если сопутствующее применение препарата тем не менее показано, следует соблюдать осторожность и выполнять частый контроль содержания калия в сыворотке крови. О применении спиронолактона при сердечной недостаточности см. раздел «Сопутствующее применение, требующее особых мер предосторожности».

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

Пациенты, принимающие ко-тримоксазол при сопутствующей терапии (тримето-

27.04.2023



Стр 12 из 33

прим/сульфаметоксазол), могут подвергаться повышенному риску развития гиперкалиемии (см. раздел 4.4).

Сопутствующее применение, требующее особых мер предосторожности

Баклофен

Усиление антигипертензивного эффекта. Контроль артериального давления и функции почек, а также корректировка дозы антигипертензивного средства при необходимости.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП) (в том числе, ацетилсалициловая кислота ≥ 3 г/сутки)

Если ингибиторы АПФ принимают одновременно с нестероидными противовоспалительными лекарственными препаратами (то есть, с ацетилсалициловой кислотой в противовоспалительной дозировке, ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПВП), может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта. Сопутствующее применение ингибиторов АПФ и НПВП может привести к повышению риска ухудшения функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличения содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Данную комбинацию следует применять с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Пациенты должны пить воду в требуемом количестве, следует проводить мониторинг функции почек после начала сопутствующей терапии и, периодически, в ходе лечения.

Противодиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты)

В ходе проведения эпидемиологических исследований установили, что одновременный прием ингибиторов АПФ и противодиабетических средств (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) может привести к снижению уровня глюкозы в крови с риском развития гипогликемии. Данный эффект вероятнее ожидать в первые недели комбинированного лечения и у пациентов с нарушением функции почек.

Диуретики без калийсберегающих свойств

После начала терапии ингибитором АПФ у пациентов, принимающих диуретики, особенно на фоне водно-электролитных нарушений, возможно чрезмерное снижение артериального давления. Для уменьшения риска гипотензии следует отменить диуретик и увеличить потребление жидкости и соли, после чего начинать лечение периндоприлом в низкой дозе с постепенным ее увеличением.

При артериальной гипертензии, когда предыдущее лечение диуретиками могло вызвать водно-электролитные нарушения, следует или прекратить прием диуретика до начала лечения ингибитором АПФ с последующим возобновлением приема диуретика без калийсберегающих свойств, или начать прием ингибитора АПФ в низкой дозе с постепенным ее увеличением.

При лечении диуретиками застойной сердечной недостаточности прием ингибитора АПФ следует начинать с очень низкой дозы, возможно после снижения дозы диуретика без калийсберегающих свойств.

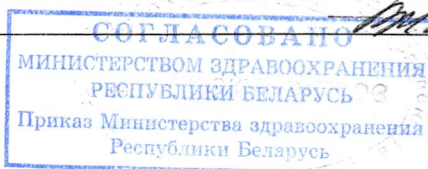
Во всех случаях в течение первых недель терапии ингибитором АПФ следует контролировать функцию почек (уровень креатинина).

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

Прием эплеренона или спиронолактона в дозах 12,5 – 50 мг в сутки одновременно с низкими дозами ингибиторов АПФ, для лечения сердечной недостаточности II – IV класса (NYHA) с фракцией выброса < 40 % и с использованием ранее ингибиторов АПФ и петлевых диуретиков, приводит к риску развития потенциально летальной гиперкалиемии, особенно при несо-

Верно
Специалист по регистрации

27.04.2023



М.А.Вихрова

Стр 13 из 33

27 APR 2023

блюдении рекомендаций по назначению данной комбинации препаратов.

Прежде чем назначать данную комбинацию, следует убедиться в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности у пациента.

В первый месяц лечения рекомендуется проводить тщательный контроль калиемии и креатинемии, сначала – раз в неделю, а затем – раз в месяц.

Лекарственные препараты, которые приводят к развитию пируэтной тахикардии

Индапамид следует применять с осторожностью по причине риска развития гипокалиемии, особенно в случае его применения с лекарственными препаратами, которые приводят к развитию пируэтной тахикардии, включая, среди прочих: антиаритмические препараты класса Ia (например, хинидин, гидрохинидин, дисопирамид); антиаритмические препараты класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол); некоторые антипсихотические фенотиазины (например, хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, султоприд, тиаприд), бутирофеноны (например, дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (пимозид); другие препараты (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин IV, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин IV, метадон, астемизол, терфенадин). Предотвращение снижения уровня калия и его коррекция при необходимости: контроль интервала QT.

Препараты, снижающие уровень калия (амфотерицин В (внутривенно), системные глюкокортикоиды и минералокортикоиды (системный путь), тетракозактид, стимулирующие слабительные средства)

Повышенный риск низкого уровня калия (аддитивное действие). Контроль уровня калия и его корректировка при необходимости; особое внимание требуется проявить в случаях лечения с помощью сердечных гликозидов. Следует использовать нестимулирующие слабительные средства.

Препараты наперстянки

Гипокалиемия и/или гипомagneмия способствуют токсическому действию препаратов наперстянки. Следует контролировать содержание в плазме крови калия, магния, а также ЭКГ. В случае необходимости проводимое лечение должно быть пересмотрено.

Аллопуринол

Сопутствующее применение с индапамидом может повышать частоту реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

Сопутствующее применение, требующее предосторожности

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Хотя эта комбинация целесообразна у некоторых пациентов, возможно развитие гипокалиемии или гиперкалиемии (в частности, у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Необходимо проводить мониторинг уровня калия в плазме крови и ЭКГ, а при необходимости пересмотреть лечение.

Метформин

Функциональная почечная недостаточность, возможная на фоне терапии диуретиками, особенно петлевыми, при сопутствующем применении метформина повышает риск развития лактоацидоза. Метформин не должен использоваться, если уровень креатинина в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Верно

Специалист по регистрации

М.А.Вихрова

27.04.2023

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

27 АПР 2023

Стр 14 из 33

Йодсодержащие контрастные вещества

В случаях дегидратации, вызванной диуретиками, имеется повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Следует компенсировать потерю жидкости перед введением йодсодержащего соединения.

Кальций (соли)

Риск повышения уровня кальция по причине снижения его выведения с мочой.

Циклоспорин

Гиперкалиемия может развиваться при одновременном приеме ингибиторов АПФ с циклоспорином. Рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Имеется риск повышения уровня креатинина в связи с приемом индапамида без изменения уровня циклоспорина в циркулирующей крови, даже при отсутствии нарушения водно-электролитного баланса.

Не проводилось исследований лекарственного взаимодействия с циклоспорином и амлодипином у здоровых добровольцев и в других популяциях, за исключением пациентов с трансплантатом почки, у которых наблюдалось переменное повышение минимальной концентрации циклоспорина (в среднем 0 – 40 %). Следует контролировать уровни циклоспорина у пациентов с трансплантатом почки, получающих амлодипин, и при необходимости уменьшить дозу циклоспорина.

Гепарин

Гиперкалиемия может развиваться при одновременном приеме ингибиторов АПФ с гепарином. Рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке.

Ингибиторы СYP3A4

Одновременное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами СYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые азолы, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к значительному увеличению воздействия амлодипина, что приводит к повышенному риску развития гипотензии. Клиническое проявление указанных фармакокинетических изменений может быть более выраженным у пациентов пожилого возраста. Таким образом, может потребоваться клинический мониторинг и корректировка дозы.

Кларитромицин

Кларитромицин является ингибитором СYP3A4. Существует повышенный риск гипотензии у пациентов, принимающих кларитромицин с амлодипином. Рекомендуется осуществлять тщательное наблюдение пациентов при одновременном применении амлодипина с кларитромицином.

Рацекадотрил

Известно, что ингибиторы АПФ (например, периндоприл) могут приводить к развитию ангионевротического отека. Данный риск может быть повышен при его одновременном применении с рацекадотрилом (лекарственный препарат, который применяется при острой диарее).

Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

Пациенты, принимающие одновременно ингибиторы mTOR, могут подвергаться повышенному риску развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Ингибиторы mTOR являются субстратами СYP3A4. Амлодипин является слабым ингибитором

27.04.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

27 АПР 2023

М.А. Вихрова

Стр 15 из 33

СУР3А. При сопутствующем использовании амлодипин может усиливать действие ингибиторов mTOR.

Индукторы СУР3А4

При сопутствующем приеме известных индукторов СУР3А4 концентрация амлодипина в плазме может варьировать. Соответственно, рекомендуется контроль артериального давления и корректировка дозы во время и после одновременного приема сопутствующих препаратов, особенно сильных индукторов СУР3А4 (например, рифампицин, *Hypericum perforatum*).

Грейпфрутовый сок

Не рекомендуется принимать амлодипин с грейпфрутом или грейпфрутовым соком, так как у некоторых пациентов может увеличиваться биодоступность препарата, что приводит к усилению эффекта снижения артериального давления.

Дантролен (инфузия)

У животных наблюдалась фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистая недостаточность с летальным исходом в связи с развитием гиперкалиемии после введения верапамила и дантролена в/в. В связи с риском развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного введения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, восприимчивым к развитию злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Такролимус

Имеется риск повышения уровня такролимуса в крови при одновременном применении амлодипина, но фармакокинетический механизм такого взаимодействия до конца не изучен. Чтобы избежать токсичности такролимуса при введении амлодипина, пациенту, получающему такролимус, требуется контролировать уровень такролимуса в крови и, при необходимости, корректировать дозу такролимуса.

Симвастатин

Одновременное введение нескольких доз по 10 мг амлодипина и 80 мг симвастатина приводит к увеличению воздействия симвастатина на 77 % по сравнению с применением симвастатина в отдельности. Ограничение дозы симвастатина у пациентов, принимающих амлодипин, до 20 мг в сутки.

При проведении клинических исследований взаимодействия установили, что амлодипин не оказывает влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.

Антигипертензивные препараты и вазодилататоры

Сопутствующее применение данных препаратов может усилить гипотензивное действие периндоприла. Сопутствующее применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами может дополнительно снизить артериальное давление.

Имипраминоподобные антидепрессанты (трициклические), нейролептики

Повышенное антигипертензивное действие и повышенный риск развития ортостатической гипотензии (аддитивное действие).

Кортикостероиды, тетракозактид (системный путь)

Снижение антигипертензивного эффекта (задержка соли и воды при приеме кортикостероидов).

27.04.2023

СОГЛАСОВАНО
Верно
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

27 АПР 2023

Стр 16 из 33

Другие антигипертензивные препараты

Использование других антигипертензивных лекарственных препаратов с препаратом Ко-Амлесса может приводить к дополнительному снижению артериального давления.

Аллопуринол, цитостатики или иммунодепрессанты, системные кортикостероиды или прокаиамид

Сопутствующее применение с ингибиторами АПФ может привести к увеличению риска развития лейкопении (см. раздел 4.4).

Анестетики

Ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивное действие некоторых анестетиков (см. раздел 4.4).

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

Повышенный риск развития ангионевротического отека вследствие снижения активности дипептидилпептидазы IV (DPP-IV) под действием глиптина у пациентов, которые одновременно принимали ингибиторы АПФ.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Золото

Редко сообщалось о развитии нитритоидных реакций (симптомы включают в себя покраснение лица, тошноту, рвоту и гипотензию) у пациентов, которые проходят терапию инъекционными препаратами золота (натрий ауротиомалат) и сопутствующую терапию ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

4.6 Фертильность, беременность и лактацияБеременность

Препарат Ко-Амлесса не рекомендуется принимать в течение первого триместра беременности. Препарат Ко-Амлесса противопоказан во втором и третьем триместрах беременности.

Связь с периндоприлом

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в первом триместре беременности (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

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

При применении ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности установлено проявление фетотоксического действия (нарушение функции почек,

27.04.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНИЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

27 АПР 2023

Стр 17 из 33

олигогидроамниоз, задержка окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

В случае, если прием ингибитора АПФ осуществлялся со второго триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ функции почек и костей черепа плода. Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны находиться под медицинским наблюдением для предотвращения возможного развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Связь с индапамидом

Нет достаточных данных относительно применения индапамида у беременных (менее 300 исходов беременности). Длительное воздействие тиазида в течение третьего триместра беременности может уменьшить объем плазмы в организме матери, а также маточно-плацентарный кровоток, что может привести к развитию фетоплацентарной ишемии и задержке роста плода. Результаты исследований на животных не показали наличия прямого или косвенного вредного воздействия на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3).

В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения индапамида во время беременности.

Связь с амлодипином

Безопасность использования амлодипина во время беременности не оценивалась.

Ограниченные данные о приеме препарата во время беременности не подтверждают, что амлодипин или другие антагонисты кальциевых рецепторов оказывают вредное воздействие на плод. Тем не менее, может присутствовать риск удлинения процесса родоразрешения.

В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность при использовании высоких доз (см. раздел 5.3).

Период лактации

Препарат Ко-Амлесса не рекомендован в период грудного вскармливания. Поэтому следует принять решение о прекращении кормления грудью или о прекращении приема препарата Ко-Амлесса, учитывая важность проводимой терапии для матери.

Связь с периндоприлом

Информация о применении периндоприла при кормлении грудью отсутствует.

Связь с индапамидом

Индапамид выделяется в грудное молоко. Индапамид тесно связан с тиазидными диуретиками, которые в случае их применения в период грудного вскармливания приводят к снижению или даже подавлению процесса лактации. Может возникнуть гиперчувствительность к сульфонамидным препаратам, гипокалиемия и ядерная желтуха. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Индапамид не рекомендован в период грудного вскармливания.

Связь с амлодипином

Амлодипин выделяется в грудное молоко. Доля материнской дозы, полученная младенцем, оценивается с межквартильным размахом 3 – 7 %, с максимумом 15 %. Влияние амлодипина на вскармливаемых грудным молоком младенцев не изучено. Решение о том, следует ли продолжать/прекращать грудное вскармливание или продолжать/прекращать терапию амлодипином, следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии амлодипином для матери.

Фертильность

Верно

Специалист по регистрации

27.04.2023

27 АПР 2023

М. Вихрова
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 18 из 33

Связь с периндоприлом и индапамидом

Исследования репродуктивной токсичности не установили влияния препарата на репродуктивную функцию самок и самцов крыс (см. раздел 5.3). Не ожидается никакого воздействия на репродуктивную функцию человека.

Связь с амлодипином

Обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов наблюдались у некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов. Клинических данных недостаточно относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В одном исследовании на крысах было обнаружено неблагоприятное влияние на фертильность у самцов (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния препарата Ко-Амлесса на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами не проводились. При вождении транспортных средств или при управлении механизмами следует учитывать, что во время лечения может периодически возникать головокружение или чувство усталости.

4.8 Нежелательные реакции

а. Общая оценка безопасности

Периндоприл ингибирует систему ренин-ангиотензин-альдостерон и способствует снижению потери калия, вызванной приемом индапамида.

Гипокалиемия наблюдалась у 2 % пациентов, получавших 2 мг периндоприла/0,625 мг индапамида (уровень калия < 3,4 ммоль/л).

Гипокалиемия наблюдалась у 4 % пациентов, получавших 4 мг периндоприла/1,25 мг индапамида (уровень калия < 3,4 ммоль/л).

Гипокалиемия наблюдалась у 6 % пациентов, получавших 8 мг периндоприла/2,5 мг индапамида (уровень калия < 3,4 ммоль/л).

б. Сводная таблица нежелательных реакций

Следующие нежелательные эффекты наблюдались во время проведения клинических испытаний и/или в период пострегистрационного применения и были классифицированы по следующей частоте.

Наиболее частые нежелательные реакции:

- связанные с приемом периндоприла: головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия, нарушение зрения, вертиго, тиннитус, гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные спазмы и астения.
- связанные с приемом индапамида: гипокалиемия, реакции гиперчувствительности, преимущественно дерматологического характера, у субъектов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезным высыпаниям.
- связанные с приемом амлодипина: сонливость, головокружение, головная боль, учащенное сердцебиение, гиперемия, боль в животе, тошнота, отек лодыжки, отек и усталость.

Верно
Специалист по регистрации

М.А. Вихрова

27.04.2023

Стр 19 из 33

27 АПР 2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8980 - 2020

- Очень часто ($\geq 1/10$)
- Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);
- Редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$);
- Очень редко ($< 1/10\ 000$);
- Частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным).

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота		
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
Инфекции и инвазии	Ринит	Очень редко	-	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*	-	-
	Агранулоцитоз (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко	-
	Апластическая анемия	-	Очень редко	-
	Панцитопения	Очень редко	-	-
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-
	Гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко	-
Нарушения со стороны иммунной системы	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Гиперчувствительность (реакции, преимущественно дерматологического характера, у субъектов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям)	-	Часто	Очень редко
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SI-ADH)	Редко	-	-
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	Нечасто*	-	-
	Гиперкалиемия, является обратимой при прекращении приема препарата (см. раздел 4.4)	Нечасто*	-	-
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4)	Нечасто*	Нечасто	-
	Гиперкальциемия	-	Очень редко	-
	Гипокалиемия (см. раздел 4.4)	-	Часто	-
	Гипохлоремия	-	Редко	-
	Гипомагниемия	-	Редко	-
Психические нарушения	Бессонница	-	-	Нечасто
	Изменение настроения	Нечасто	-	Нечасто
	Депрессия	Нечасто	-	Нечасто
	Нарушение сна	Нечасто	-	-
	Спутанность сознания	Очень редко	-	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	-	Часто
	Головная боль	Часто	Редко	Часто
	Тремор	-	-	Нечасто
	Гипостезия	-	-	Нечасто
	Парестезия	Часто	Редко	Нечасто
	Гипертония	-	-	Очень редко
	Периферическая нейропатия	-	-	Очень редко
	Экстрапирамидное расстройство	-	-	Неизвестно
	Дисгевзия	Часто	-	Нечасто
	Сонливость	Нечасто*	-	Часто
	Обморочное состояние	Верно Нечасто*	Неизвестно	Нечасто

27.04.2023

Верно
Специалист по регистрации

М.А.Вихрова Стр 20 из 33

27 АПР 2023

СОГЛАСОВАНО

Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8980 - 2020

	Инсульт, может быть вторичным по отношению к избыточной гипотензии у пациентов с высоким риском (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-
	Возможность развития печеночной энцефалопатии при печеночной недостаточности (см. разделы 4.3 и 4.4)	-	Неизвестно	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Часто	Неизвестно	Часто
	Миопия (см. раздел 4.4)	-	Неизвестно	-
	Нечеткость зрения	-	Неизвестно	-
	Острая закрытоугольная глаукома	-	Неизвестно	-
	Хориоидальный выпот	-	Неизвестно	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Головокружение	Часто	Редко	-
	Тиннитус	Часто	-	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто*	-	Часто
	Тахикардия	Нечасто*	-	Нечасто
	Стенокардия (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-
	Аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия)	Очень редко	Очень редко	Нечасто
	Инфаркт миокарда, может быть вторичным по отношению к избыточной гипотензии у пациентов с высоким риском (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	Очень редко
	Пируэтная тахикардия (возможно с летальным исходом) (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Неизвестно	-
Нарушения со стороны сосудов	Приливы жара	Редко	-	Часто
	Гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией) (см. раздел 4.4)	Часто	Очень редко	Нечасто
	Васкулит	Нечасто*	-	Очень редко
	Феномен Рейно	Неизвестно	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель (см. раздел 4.4)	Часто	-	Нечасто
	Диспноэ	Часто	-	Часто
	Бронхоспазм	Нечасто	-	-
	Эозинофильная пневмония	Очень редко	-	-
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	Часто	-	Часто
	Запор	Часто	Редко	Часто
	Диарея	Часто	-	Часто
	Диспепсия	Часто	-	Часто
	Тошнота	Часто	Редко	Часто
	Рвота	Часто	Нечасто	Нечасто
	Сухость во рту	Нечасто	Редко	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Гастрит	-	-	Очень редко
	Гиперплазия десен	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит (см. раздел 4.4)	Очень редко	Неизвестно	Очень редко
	Желтуха	-	-	Очень редко
	Отклонение функции печени	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Отек Квинке	-	-	Очень редко
	Ангioneвротический отек (см. раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко	Очень редко

27.04.2023

Стр 21 из 33

27 АПР 2023

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8980 - 2020

тканей	дел 4.4)			
	Зуд	Часто	-	Нечасто
	Сыпь	Часто	-	Нечасто
	Макулопапулезная сыпь	-	Часто	-
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко	Нечасто
	Экзантема	-	-	Нечасто
	Алоpecia	-	-	Нечасто
	Пурпура	-	Нечасто	Нечасто
	Изменение цвета кожи	-	-	Нечасто
	Гипергидроз	Нечасто	-	Нечасто
	Реакция светочувствительности	Нечасто*	Неизвестно	Очень редко
	Пемфигоид	Нечасто*	-	-
	Обострение псориаза	Редко*	-	-
	Мультиформная эритема	Очень редко	-	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Очень редко	Неизвестно
	Эксфолиативный дерматит	-	-	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные спазмы	Часто	Неизвестно	Часто
	Отек лодыжки	-	-	Часто
	Возможное ухудшение острой диссеминированной красной волчанки в анамнезе	-	Неизвестно	-
	Артралгия	Нечасто*	-	Нечасто
	Миалгия	Нечасто*	-	Нечасто
	Мышечная слабость	-	Неизвестно	-
	Рабдомиолиз	-	Неизвестно	-
	Боль в спине	-	-	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нечасто	-	-
	Острая почечная недостаточность	Редко	Очень редко	-
	Болезненные позывы на мочеиспускание, никтурия, учащенное мочеиспускание	-	-	Нечасто
	Анурия / Олигурия	Редко	-	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Гинекомастия	-	-	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Часто	-	Часто
	Боль в грудной клетке	Нечасто*	-	Нечасто
	Болевые ощущения	-	-	Нечасто
	Чувство общего недомогания	Нечасто*	-	Нечасто
	Периферический отек	Нечасто*	-	Очень часто
	Повышение температуры тела	Нечасто*	-	-
	Патологическая усталость	-	Редко	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	Повышенный уровень мочевины в крови	Нечасто*	-	-
	Повышенный уровень креатинина в крови	Нечасто*	-	-
	Повышенный уровень билирубина	Редко	-	-
	Повышенный уровень ферментов печени	Редко	Неизвестно	Очень редко**
	Снижение уровня гемоглобина	Очень редко	-	-

Верно

Освидетельствования

М.А. Вихрова

27.04.2023

Стр 22 из 33

	снижение уровня гематокрита (см. раздел 4.4)			
	Повышенный уровень глюкозы в крови	-	Неизвестно	Очень редко
	Повышенный уровень мочевой кислоты в крови	-	Неизвестно	-
	Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Неизвестно	-
	Увеличение массы тела, снижение массы тела	-	-	Нечасто
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падения	Нечасто*	-	-

* Частота вычислена на основе клинических исследований нежелательных реакций, полученных в спонтанных сообщениях

** В основном в связи с холестазом

Описание отдельных нежелательных реакций

Во время клинических исследований II и III фазы, в которых сравнивали дозы индапамида 1,5 мг и 2,5 мг, анализ содержания калия в плазме крови продемонстрировал дозозависимые эффекты индапамида:

- индапамид 1,5 мг: концентрации калия в плазме крови $< 3,4$ ммоль/л наблюдали у 10 % пациентов и $< 3,2$ ммоль/л - у 4 % пациентов после 4 – 6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее значение падения концентрации калия в плазме крови составило 0,23 ммоль/л;
- индапамид 2,5 мг: концентрации калия в плазме крови $< 3,4$ ммоль/л наблюдали у 25 % пациентов и $< 3,2$ ммоль/л - у 10 % пациентов после 4 – 6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее значение падения концентрации калия в плазме крови составило 0,41 ммоль/л;

Сообщение 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.

4.9 Передозировка

Комбинация периндоприла/индапамида

Симптомы

Наиболее вероятной нежелательной реакцией в случае передозировки является развитие гипотензии и возможно рефлекторной тахикардии, иногда связанной с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания, олигурией, которая может прогрессировать до анурии (вследствие развития гиповолемии). Может возникнуть нарушение водно-солевого баланса (низкий уровень натрия, низкий уровень калия).

Лечение

Первые меры, которые необходимо предпринять, заключаются в быстром выведении препарата путем промывания желудка и/или введения активированного угля, затем следует восстановить водно-электролитный баланс в специализированном центре до нормального состояния.

В случае развития выраженной гипотензии пациента кладут в положение лежа с опущенной

27.04.2023

Стр 23 из 33

вниз головой. При необходимости можно выполнить внутривенную инфузию изотонического физиологического раствора или увеличить объем циркулирующей жидкости другим методом. Периндоприлат, активная форма периндоприла, может быть диализован. Поскольку амлодипин обладает высокой степенью связывания с белками, диализ вряд ли будет эффективным.

Амлодипин

Опыт применения амлодипина у людей с преднамеренной передозировкой ограничен.

Симптомы

Доступные данные предполагают, что сильная передозировка амлодипина может привести к избыточной периферической вазодилатации и возможной рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в том числе с развитием шока и летальным исходом.

Редко сообщалось о некардиогенном отеке легких в результате передозировки амлодипина, который может проявляться отсроченным началом (через 24–48 часов после приема внутрь) и требует искусственной вентиляции легких. Ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузку жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут быть провоцирующими факторами.

Лечение

Клинически значимая гипотензия, связанная с передозировкой амлодипина, требует активной поддержки сердечно-сосудистой системы, включая частый мониторинг сердечной и дыхательной функции, возвышенное положение конечностей, контроль объема циркулирующей жидкости и мочеиспускания.

Вазоконстриктор может применяться для восстановления тонуса сосудов и артериального давления, при условии, что отсутствуют противопоказания к его применению. Внутривенное введение кальция глюконата может быть полезным для устранения последствий блокады кальциевых каналов.

В некоторых случаях может помочь промывание желудка. Было продемонстрировано, что у здоровых добровольцев использование активированного угля в течение времени до 2 часов после применения амлодипина 10 мг приводило к снижению скорости его абсорбции.

Поскольку амлодипин обладает высокой степенью связывания с белками, диализ вряд ли будет эффективным.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, оказывающие воздействие на систему ренин-ангиотензина, ингибиторы АПФ, другие комбинации; код АТХ: C09BX01.

Препарат Ко-Амлесса представляет собой комбинацию соли периндоприла трет-бутиламина - ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, индапамида - хлорсульфамоилового диуретика и амлодипина - антагониста кальция. Его фармакологические свойства основаны на свойствах каждого из компонентов по отдельности, в дополнение к свойствам, обусловленным аддитивным синергетическим действием всех трех активных веществ.

Механизм действия и фармакодинамическое действие

Периндоприл

27.04.2023	Взно Средств на регистрацию А. Вихрова	СОГЛАСОВАНО Стр 24 из 33 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
------------	--	---

27 АПР 2023

8980 - 2020

Периндоприл является ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (сосудосуживающее вещество); кроме того, фермент стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников и распад брадикинина (сосудорасширяющего вещества) до неактивных гептапептидов.

Это приводит к:

- снижению секреции альдостерона,
- повышению активности ренина в плазме крови, тогда как альдостерон не оказывает негативного воздействия,
- снижению общего периферического сосудистого сопротивления благодаря преобладающему влиянию на сосуды мышц и почек. При этом не наблюдается задержки воды и солей и рефлекторной тахикардии при длительном лечении.

Периндоприл снижает уровень артериального давления также у пациентов с нормальным и низким уровнем ренина в плазме крови.

Периндоприл действует через свой активный метаболит периндоприлат. Другие метаболиты являются неактивными.

Периндоприл уменьшает нагрузку на сердце через:

- вазодилаторное воздействие на вены, возможно, вследствие изменений в метаболизме простагландинов: снижение преднагрузки,
- снижение общего периферического сосудистого сопротивления: снижение постнагрузки на сердце.

При проведении исследований пациентов с сердечной недостаточностью установили:

- снижение давления наполнения левого и правого желудочков,
- снижение общего периферического сосудистого сопротивления,
- увеличение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса,
- увеличение регионального кровотока в мышцах.

Результаты нагрузочного теста также подтвердили улучшение показателей.

Индапамид

Индапамид - сульфонамидный диуретик с индоловым кольцом, фармакологически родственный тиазидным диуретиками. Индапамид ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте почек. Это повышает выведение натрия и хлоридов с мочой и в меньшей степени — выведение калия и магния, увеличивая таким образом диурез и обеспечивая гипотензивный эффект.

Амлодипин

Амлодипин является антагонистом кальция и ингибирует приток ионов кальция в сердечную и сосудистую гладкую мышцу. Механизм антигипертензивного эффекта осуществляется благодаря воздействию прямого релаксанта на гладкую мускулатуру сосудов. Точный механизм, которым амлодипин облегчает стенокардию, полностью не установлен, но определяется следующими двумя действиями:

1. Амлодипин расширяет периферические артериолы и, таким образом, снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку) для сердца. Такая разгрузка сердца снижает потребление энергии миокардом и потребность в кислороде.
2. Механизм действия амлодипина также может включать расширение основных коронарных артерий и коронарных артериол. Такое расширение увеличивает поступление кисло-

27.04.2023

Согласовано
М.А. Вихрова
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 25 из 33

рода в миокард пациентов с приступом вазоспастической стенокардии.

При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления на протяжении 24 ч (в положении лежа и стоя).

Прием амлодипина один раз в день пациентами со стенокардией увеличивает общее время физической нагрузки, время до начала стенокардии и время до депрессии сегмента ST на 1 мм. Амлодипин снижает частоту приступов стенокардии и потребление таблеток глицерина тринитрата.

Амлодипин не был связан с нежелательными метаболическими эффектами или изменениями липидов плазмы и подходит для использования у пациентов с астмой, диабетом и подагрой.

Клиническая эффективность и безопасность

Периндоприл

Периндоприл эффективен для лечения гипертензии любой степени: от легкой до умеренной или тяжелой степени. Наблюдается снижение систолического и диастолического артериального давления в положении лежа и стоя.

Антигипертензивная активность после приема однократной дозы максимальна через 4 - 6 часов после приема препарата и сохраняется в течение 24 часов.

Наблюдается высокая степень остаточного блокирования ангиотензинпревращающего фермента (приблизительно на 80 %) через 24 часа.

У пациентов, которые отвечают на лечение, артериальное давление нормализуется через один месяц лечения без развития тахифилаксии.

Прекращение лечения не оказывает влияния на гипертензию.

Периндоприл обладает сосудорасширяющим действием, восстанавливает эластичность основных артериальных сосудов, корректирует гистоморфометрические изменения резистивных артерий и снижает гипертрофию левого желудочка.

Добавление тиазидного диуретика приводит к аддитивному синергетическому действию.

Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с тиазидным диуретиком снижает риск развития гипокалиемии, связанной с приемом диуретика в отдельности.

Двойная блокада системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС), клинические данные

В рамках двух крупных рандомизированных контролируемых исследований (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial [продолжающееся международное исследование, направленное на сравнение телмисартана в виде монотерапии и в комбинации с рамиприлом с учетом конечной точки]) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes [исследование нефропатии при сахарном диабете, проводимое Министерством по делам ветеранов]) проводилось изучение применения комбинации из ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось среди пациентов, анамнез которых включал сердечно-сосудистое или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2-го типа, сопровождающийся признаками ишемического поражения органов-мишеней.

Исследование VA NEPHRON-D проводилось среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией. В данных исследованиях не было продемонстрировано какое-либо значительное благоприятное воздействие на почечные и (или) сердечно-сосудистые исходы и показатель смертности, при этом наблюдался более высокий риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и (или) гипотензии по сравнению с монотерапией. Данные результаты также являются значимыми для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, учитывая их сходные фармакодинамические свойства.

27.04.2023

Спец.

М.А. Вихрова

27 АПР 2023

СОГЛАСОВАНО Стр 26 из 33

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Таким образом, не следует одновременно назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II пациентам с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints [исследование применения алискирена при сахарном диабете с использованием конечных точек в виде сердечно-сосудистого и почечного заболевания]) было направлено на изучение пользы от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а также с хроническим заболеванием почек и (или) сердечно-сосудистым заболеванием. Исследование было завершено досрочно ввиду повышенного риска возникновения неблагоприятных исходов. Смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения и инсульт наблюдались чаще (в количественном отношении) в группе, получавшей алискирен, по сравнению с группой, получавшей плацебо, при этом нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющие интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек), наблюдались чаще в группе, получавшей алискирен, чем в группе, получавшей плацебо.

Индапамид

Индапамид в качестве монотерапии обладает антигипертензивным действием, которое длится 24 часа. Данный эффект наблюдается при приеме доз, при которых диуретические свойства минимальны.

Его антигипертензивное действие пропорционально улучшению податливости сосудистой стенки и снижению общего и артериолярного периферического сосудистого сопротивления.

Индапамид снижает гипертрофию левого желудочка.

При превышении дозы тиазидного и тиазидоподобного диуретика антигипертензивный эффект достигает плато, а нежелательные реакции продолжают увеличиваться. Если лечение неэффективно, дозу препарата не следует увеличивать.

Кроме того, было установлено, что в краткосрочной, среднесрочной и долгосрочной перспективе у пациентов с артериальной гипертензией индапамид:

- не оказывает влияния на липидный обмен: триглицериды, ЛПНП-холестерин и ЛПВП-холестерин,
- не оказывает влияния на углеводный обмен даже у гипертензивных пациентов с сахарным диабетом.

Амлодипин

Провели антигипертензивную и гиполипидемическую терапию для предотвращения сердечно-сосудистого приступа (ALLHAT) для сравнения более новой лекарственной терапии (амлодипин или ингибитор АПФ в качестве препарата первой линии) с терапией на основе тиазидных диуретиков у пациентов с гипертензией легкой и умеренной степени. Не наблюдалось значительного различия в исходах сердечно-сосудистых заболеваний между терапией на основе амлодипина и терапией на основе тиазидного диуретика.

Периндоприл/индапамид

У пациентов с артериальной гипертензией независимо от возраста периндоприл/индапамид оказывает дозозависимое антигипертензивное действие на диастолическое и систолическое артериальное давление в положении лежа на спине или в положении стоя. Такое антигипертензивное действие длится 24 часа. Снижение артериального давления достигается менее чем за один месяц без развития тахифилаксии; в случае остановки лечения не наблюдается эффекта отмены. В ходе проведения клинических испытаний установили, что одновременный прием периндоприла и индапамида привел к гипотензивному действию синергического характера по отношению к каждому из препаратов, вводимых по отдельности.

27.04.2023

Согласовано
М.А. Вихрова
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 27 из 33

В ходе проведения исследования PICXEL (многоцентровое рандомизированное двойное слепое активное контролируемое исследование) оценили влияние комбинации периндоприл/индапамид на ГЛЖ путем проведения эхокардиографии по сравнению с монотерапией эналаприлом.

В исследовании PICXEL пациенты с артериальной гипертензией с ГЛЖ (определяемым как индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) $> 120 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 100 \text{ г/м}^2$ у женщин) были рандомизированы в группу приема периндоприл-трет-бутиламина 2 мг/индапамида 0,625 мг или эналаприла 10 мг один раз в день в течение одного года лечения. Доза была скорректирована в соответствии с артериальным давлением, вплоть до приема периндоприл-трет-бутиламина 8 мг и индапамида 2,5 мг или эналаприла 40 мг один раз в день. Только 34 % субъектов остались на лечении периндоприл-трет-бутиламин 2 мг/индапамид 0,625 мг (по сравнению с 20 % пациентами, которые принимали эналаприл 10 мг).

В конце лечения ИМЛЖ значительно снизился в группе приема периндоприла/индапамида ($-10,1 \text{ г/м}^2$) по сравнению с группой приема эналаприла ($-1,1 \text{ г/м}^2$) во всех рандомизированных группах пациентов. Межгрупповое различие в изменении ИМЛЖ составило $-8,3$ (ДИ 95% $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Лучший эффект на ИМЛЖ достигался при более высокой дозе периндоприла/индапамида.

Что касается артериального давления, предполагаемые средние межгрупповые различия в рандомизированной популяции составляли: снижение систолического артериального давления на 5,8 мм рт. ст. (95 % ДИ $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) и снижение диастолического артериального давления на 2,3 мм рт. ст. (95 % ДИ $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$), препарат был более эффективен в группе приема периндоприла/индапамида.

Пациенты детского возраста

Периндоприл/индапамид

Нет доступных данных относительно применения периндоприла/индапамида у детей.

Амлодипин

В исследовании с участием 268 детей в возрасте 6 - 17 лет с преимущественно вторичной гипертензией сравнение дозы 2,5 мг и дозы 5,0 мг амлодипина с плацебо показало, что обе дозы снижали систолическое артериальное давление значительно больше, чем плацебо. Различие между двумя дозами было статистически незначительно.

Долгосрочные эффекты амлодипина на рост, половое созревание и общее развитие не изучены. Также не установлена долгосрочная эффективность амлодипина при терапии в детском возрасте для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в зрелом возрасте.

5.2 Фармакокинетические свойства

Периндоприл

Всасывание, биотрансформация

После перорального приема периндоприл всасывается быстро, максимальная концентрация в крови достигается в течение 1 часа. Период полувыведения периндоприла из плазмы составляет 1 час.

Поскольку прием пищи снижает процесс преобразования в периндоприлат, а, следовательно, и биодоступность, периндоприл следует принимать перорально в виде одной таблетки в день утром перед приемом пищи.

Распределение

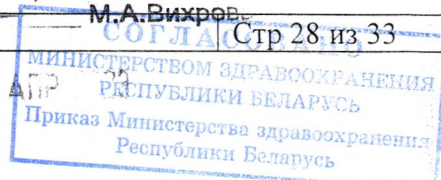
Верно

Специалист по регистрации

М.А. Вихров

27.04.2023

27



Объем распределения составляет примерно 0,2 л/кг для несвязанного периндоприлата. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20 %, в основном, с ангиотензинпревращающим ферментом, но зависит от концентрации.

Биотрансформация

Периндоприл является пролекарством. Двадцать семь процентов от введенной дозы периндоприла попадает в систему кровообращения в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо активного периндоприлата, периндоприл образует еще пять метаболитов, но все они неактивны. Пиковая концентрация периндоприлата в плазме достигается в течение 3 - 4 часов.

Выведение

Периндоприлат выводится с мочой, а конечный период полураспада несвязанной фракции составляет приблизительно 17 часов. Равновесное состояние достигается в течение 4 дней.

Линейность/нелинейность

Подтверждена линейная зависимость между дозой периндоприла и его содержанием в плазме.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Выведение периндоприлата снижается у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью.

Нарушение функции почек

Желательно скорректировать дозу препарата при почечной недостаточности в зависимости от степени нарушения функции почек (клиренса креатинина).

В случае проведения диализа

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Цирроз

Кинетика периндоприла изменена у пациентов с циррозом печени: печёночный клиренс исходной молекулы снижен вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата не уменьшается и, следовательно, не требуется корректировка дозы (см. разделы 4.2 и 4.4).

Индапамид

Всасывание

Индапамид быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте.

Пиковый уровень в плазме достигается приблизительно через час после перорального приема препарата.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 79 %.

Биотрансформация/выведение

Период полувыведения составляет от 14 до 24 часов (в среднем 18 часов). Повторное введение не приводит к накоплению в организме. Препарат, в основном, выводится с мочой (70 % от принятой дозы) и фекалиями (22 %) в виде неактивных метаболитов.

27.04.2023

Вариант

Содержит текст инструкции

Министерства здравоохранения Республики Беларусь

27 АПР 2023

Стр 29 из 33

Особые группы пациентов*Нарушение функции почек*

Фармакокинетика не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью.

Амлодипин*Всасывание, распределение*

После перорального применения терапевтических доз амлодипин хорошо всасывается, с пиковыми уровнями в крови через 6 - 12 часов после приема дозы препарата. Была рассчитана абсолютная биодоступность, которая составила 64 % - 80 %. Объем распределения составляет примерно 21 л/кг. Биодоступность препарата не изменяется в зависимости от приема пищи. В исследованиях амлодипина *in vitro* было показано, что приблизительно 97,5 % находящегося в системном кровотоке препарата связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация/выведение

Терминальный период полувыведения из плазмы составляет 35 - 50 часов и согласуется с дозированием один раз в сутки.

Амлодипин в значительной степени метаболизируется в печени в неактивные метаболиты. Около 60 % введенной дозы препарата выводится с мочой, 10 % - в неизменном виде (в виде амлодипина).

Пациенты пожилого возраста

Время до достижения пиковых плазменных концентраций амлодипина сравнимо у пожилых пациентов и более молодых субъектов. Клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению с последующим увеличением площади под кривой (AUC) и периода полувыведения у пожилых пациентов. Рекомендуемая схема приема препарата для пожилых пациентов такая же, хотя увеличение дозы следует проводить с осторожностью.

Нарушение функции почек

Фармакокинетика индапамида остается неизменной у пациентов с почечной недостаточностью.

Нарушение функции печени

Кинетика периндоприла изменена у пациентов с циррозом печени: печёночный клиренс первичной молекулы снижен вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата не уменьшается и, следовательно, не требуется корректировка дозы (см. разделы 4.2 и 4.4).

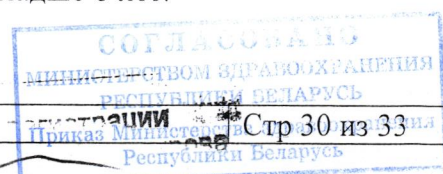
Как и в случае применения антагонистов кальция, период полувыведения амлодипина удлиняется у пациентов с нарушением функции печени.

Пациенты детского возраста

Популяционное исследование ФК было проведено с участием 74 детей с гипертензией в возрасте от 12 месяцев до 17 лет (34 пациента в возрасте от 6 до 12 лет и 28 пациентов в возрасте от 13 до 17 лет), получавших амлодипин в дозе от 1,25 до 20 мг один или два раза в сутки. У детей в возрасте от 6 до 12 лет и у подростков 13 - 17 лет типичный клиренс при пероральном приеме препарата (CL/F) составлял 22,5 и 27,4 л/ч соответственно у мужчин и 16,4 и 21,3 л/ч соответственно у женщин. Наблюдалась большая вариабельность воздействия между отдельными пациентами. Имеются ограниченные данные по детям младше 6 лет.

5.3 Данные доклинической безопасности

27.04.2023



27 АПР 2023

Стр 30 из 33

8980 - 2020

Периндоприл

В исследованиях длительной токсичности при пероральном приеме препарата (на крысах и обезьянах) целевым органом являются почки с обратимыми повреждениями.

В исследованиях *in vitro* или *in vivo* мутагенности не наблюдалось.

При проведении исследований репродуктивной токсикологии (на крысах, мышах, кроликах и обезьянах) не было выявлено признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако установили, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, как класс, оказывают неблагоприятное воздействие на позднее развитие плода, приводя к гибели плода и развитию врожденных дефектов у грызунов и кроликов: наблюдается поражение почек и увеличение уровня перинатальной и постнатальной смертности. При проведении долгосрочных исследований на крысах и мышах не наблюдалось признаков канцерогенности.

Индапамид

При пероральном введении самых высоких доз различным видам животных (в 40 – 8000 раз превышающих терапевтическую дозу) наблюдалось обострение диуретических свойств индапамида. Основные симптомы отравления во время проведения исследований острой токсичности индапамидом, который вводили внутривенно или внутривентрально, были связаны с фармакологическим действием индапамида, т.е. с развитием брадикардии и периферической вазодилатации.

При проведении исследований установили, что индапамид не обладает мутагенными и канцерогенными свойствами.

Периндоприл/Индапамид

В исследованиях репродуктивной токсикологии не было выявлено признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Также не было ухудшения фертильности.

Амлодипин

Исследования репродуктивности у крыс и мышей показали отложенную дату родов, увеличение длительности родов и уменьшение выживаемости потомства при применении доз приблизительно в 50 раз выше максимальной рекомендованной дозы для человека, на основании мг/кг.

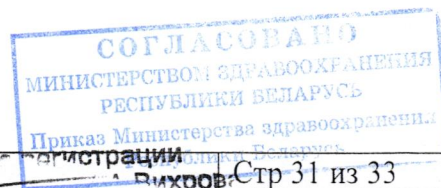
Отсутствует влияние на фертильность у крыс, получавших амлодипин (самцы в течение 64 дней, самки в течение 14 дней до спаривания) в дозах до 10 мг/кг/сутки (в 8 раз* больше рекомендованной дозы для человека 10 мг на основании мг/м²). В другом исследовании, в котором самцы крысы получали амлодипина бесилат в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой для человека на основании мг/кг, было обнаружено снижение плазменного фолликулостимулирующего гормона и тестостерона, как и снижение плотности спермы и количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Крысы и мыши, получавшие амлодипин в рационе в течение двух лет, в концентрациях, рассчитанных на обеспечение уровней суточной дозы 0,5, 1,25 и 2,5 мг/кг/сутки, не показали признаков канцерогенности. Наивысшая доза (для мышей - близкая к рекомендованной клинической дозе 10 мг на основе мг/м², а у крыс - в два раза превышающая ее*) была близка к максимально переносимой дозе для мышей, но не для крыс. В результате исследований мутагенности не было выявлено дефектов на уровне генов или хромосом, связанных с лекарственным средством.

* На основании массы пациента 50 кг

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

27.04.2023



27 АПР 2023

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)
Целлюлоза микрокристаллическая (тип 112)
Крахмал прежелатинизированный (тип 1500)
Натрия крахмалгликолят (тип А)
Кальция хлорид гексагидрат
Натрия гидрокарбонат
Кремния диоксид коллоидный гидратированный
Магния стеарат

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.
Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от света и влаги.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки 2 мг/5 мг/0,625 мг, 4 мг/5 мг/1,25 мг, 4 мг/10 мг/1,25 мг, 8 мг/5 мг/2,5 мг, 8 мг/10 мг/2,5 мг

По 10 таблеток в блистере (ОПА/А/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 3 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

По 14 таблеток в блистере (ОПА/А/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 1 блистер с листком-вкладышем в картонной коробке.

Таблетки 2 мг/5 мг/0,625 мг, 4 мг/10 мг/1,25 мг, 8 мг/5 мг/2,5 мг, 8 мг/10 мг/2,5 мг

По 7 таблеток в блистере (ОПА/А/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 2 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

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

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

27.04.2023

по регистрации
М.А. Вихрова
СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства
Республики Беларусь
27 А

Стр 32 из 33

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения в Республике Беларусь

Представительство Акционерного Общества «KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D. D., NOVO MESTO» (Республика Словения) в Республике Беларусь: ул. Филимонова 25Г, офис 315, 220114, г. Минск, Республика Беларусь, Тел/факс: +375 740 740 9230, E-mail: info.by@krka.biz.

Верно

инициатор по регистрации

М.А. Вихрова

