

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АМЛЕССА® таблетки 4 мг/5 мг, таблетки 4 мг/10 мг,
таблетки 8 мг/5 мг, таблетки 8 мг/10 мг,
Периндоприл (Perindopril)/Амлодипин (Amlodipine)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Таблетки 4 мг/5 мг: каждая таблетка содержит 4 мг периндоприла эрбумина (что соответствует 3,34 мг периндоприла) и 5 мг амлодипина (в форме бесилата).

Таблетки 4 мг/10 мг: каждая таблетка содержит 4 мг периндоприла эрбумина (что соответствует 3,34 мг периндоприла) и 10 мг амлодипина (в форме бесилата).

Таблетки 8 мг/5 мг: каждая таблетка содержит 8 мг периндоприла эрбумина (что соответствует 6,68 мг периндоприла) и 5 мг амлодипина (в форме бесилата).

Таблетки 8 мг/10 мг: каждая таблетка содержит 8 мг периндоприла эрбумина (что соответствует 6,68 мг периндоприла) и 10 мг амлодипина (в форме бесилата).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

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

Таблетки 4 мг/10 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с насечкой на одной стороне. Насечка не предназначена для деления таблетки на равные части, при этом может применяться для разламывания таблетки с целью облегчения ее проглатывания.

Таблетки 8 мг/5 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета со скошенными краями.

Таблетки 8 мг/10 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета со скошенными краями и насечкой на одной стороне. Таблетка может быть поделена на равные части.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Амлесса® показана в качестве заместительной терапии для лечения пациентов с эссенциальной гипертензией и/или стабильной коронарной болезнью сердца, которым требуется одновременная терапия периндоприлом и амлодипином в эквивалентных дозах.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Комбинация фиксированных доз не предназначена для начала антигипертензивной терапии. При необходимости изменения доз рекомендуется индивидуальный подбор отдельных компонентов.

Пациенты с нарушением функции почек и пациенты пожилого возраста (см. разделы 4.4 и 5.2)

Поскольку выведение периндоприлата замедлено у данных категорий пациентов, обычное медицинское наблюдение должно включать частый контроль уровней креатинина и калия. Препарат Амлесса® может быть назначен пациентам с клиренсом креатинина ≥ 60 мл/мин и не подходит при клиренсе креатинина < 60 мл/мин. Таким пациентам рекомендован индивидуальный подбор доз отдельно каждого из компонентов. Изменение концентрации амлодипина в плазме не коррелирует со степенью нарушения функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени (см. разделы 4.4 и 5.2)

Режим дозирования для данной категории пациентов не установлен, при назначении указанной комбинации следует соблюдать осторожность.

Пациенты детского возраста

Амлесса® не должна использоваться у детей и подростков, поскольку эффективность и переносимость периндоприла и амлодипина при монотерапии или в виде комбинации у данной категории пациентов не изучены.

Способ применения

Таблетки предназначены для приема внутрь.

Принимать по 1 таблетке 1 раз в день, предпочтительно утром перед едой.

4.3 Противопоказания

Связанные с периндоприлом

- Гиперчувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ.
- Ангioneвротический отек в анамнезе связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отёк.
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Экстракорпоральное лечение, приводящее к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5).
- Тяжелый двухсторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4).
- Совместное применение с сакубитрилом и валсартаном. Лечение Амлессой® не может быть начато ранее, чем через 36 часов после последнего приема сакубитрила/валсартана (см. разделы 4.4 и 4.5).

Связанные с амлодипином

- Выраженная гипотензия.
- Гиперчувствительность к амлодипину или другим дигидропиридинам.
- Шок, включая кардиогенный шок.
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, при тяжелом аортальном стенозе).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда

Относящиеся к Амлессе®

Все перечисленные выше противопоказания, связанные с каждым из компонентов в отдельности, также распространяются и на фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин.

- Повышенная чувствительность к вспомогательным веществам препарата, описанным в разделе 6.1.
- Одновременное применение лекарственного средства Амлесса® с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²). См. разделы 4.5 и 5.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Связанные с периндоприлом

Особые указания

Повышенная чувствительность/ангионевротический отёк

Сообщается о случаях ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, глотки и/или гортани у пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, включая периндоприл (см. раздел 4.8). Эти состояния могут развиваться в любой момент терапии. В таких случаях прием препарата должен быть сразу же прекращён, и пациент должен находиться под постоянным контролем до полного устранения симптомов. В тех случаях, когда отек наблюдается только в области лица и губ, он обычно проходит 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 назначение адреналина-- и/или меры для обеспечения проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного разрешения симптомов.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе который не связан с терапией ингибиторами АПФ может быть повышен риск развития ангионевротического отека во время приема препаратов этой группы. (см. раздел 4.3).

Известны редкие случаи ангионевротического отека кишечника на фоне терапии ингибиторами АПФ. Указанные явления следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики у пациентов, получающих ингибиторы АПФ и поступающих с болью в животе (с или без тошноты и рвоты): в некоторых случаях не было предшествующего ангионевротического отека лица, и уровни С-1 эстеразы были нормальными. Ангионевротический отек был диагностирован с помощью КТ или УЗИ брюшной полости или во время операции и его симптомы исчезли после прекращения приема ингибитора АПФ.

Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за возрастающего риска ангионевротического отека (см. раздел 4.3). Прием сакубитрила/валсартана можно начинать не ранее, чем через 36 часов после последнего приема периндоприла. Если лечение сакубитрилом/валсартаном окончено, терапия периндоприлом может быть начата не ранее, чем через 36 часов после последнего приема сакубитрила/валсартана (см. разделы 4.3 и 4.5). Одновременное применение ингибиторов АПФ с другими ингибиторами НЭП (нейтральной эндапептидазы) (например, рацекадотрил), mTOR ингибиторов (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и глиптины (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) могут привести к повышенному риску ангионевротического отека (например, отеку дыхательных путей или языка с/без респираторных нарушений) (см. раздел 4.5). Следует с осторожностью начинать прием рацекадотрила, mTOR ингибиторов (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и глиптинов (например, линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина) у пациентов, уже принимающих ингибиторы АПФ.

Анафилактикоидные реакции во время ЛПНП-афереза

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ при проведении ЛПНП-афереза с использованием сульфата декстрана, были отмечены редкие случаи развития угрожающих

жизни анафилактикоидные реакции. Наступление таких реакций можно предотвратить путем временного прекращения приема ингибиторов АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактикоидные реакции при проведении десенсибилизации

Угрожающие жизни анафилактикоидные реакции в редких случаях наступали у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых). У этих пациентов наступление указанных реакций предотвращали путем временной отмены ингибитора АПФ перед каждой процедурой десенсибилизации, однако такие явления наступали вновь в случае повторного неосторожного приема препарата.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, возможны случаи развития нейтропии/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек в отсутствие других осложнений нейтропения встречается редко. Периндоприл с предельной осторожностью следует назначать пациентам с коллагенозами, применяющим иммуносупрессивное лечение, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, особенно при уже существующих нарушениях почечной функции. У таких пациентов могут развиваться серьезные инфекции, которые в некоторых случаях не отвечают на интенсивную антибиотикотерапию. В случае назначения периндоприла рекомендовано периодически контролировать количество лейкоцитов; пациенты должны быть проинформированы о том, что при появлении каких-либо признаков инфекционного заболевания том, что (боль в горле, лихорадка) необходимо немедленно обратиться к врачу.

Беременность

Терапия ингибиторами АПФ не должна начинаться при беременности. Если использование ингибиторов АПФ не считается необходимым, пациенты, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет установленный профиль безопасности для применения во время беременности. Когда беременность диагностирована, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить, и, в случае необходимости, должна быть начата альтернативная терапия.

Реноваскулярная гипертензия

Сообщается о возрастающем риске гипотензии и почечной недостаточности у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки при лечении ингибиторами АПФ (см. раздел 4.3). Лечение диуретиками может являться способствующим фактором. Снижение почечной функции может протекать даже при незначительных изменениях сывороточного креатинина у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ассоциируется с повышенным риском развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией. Следовательно, двойная блокада РААС с применением ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) или алискирена не рекомендована.

В случае абсолютных показаний к совместному применению, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны назначаться одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Первичный альдостеронизм

8588 - 2017

Пациенты с первичным альдостеронизмом, как правило, не реагируют на антигипертензивные препараты, действующие посредством ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому использование данных препаратов не рекомендуется.

Меры предосторожности при использовании

Гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать избыточное снижение артериального давления. Симптоматическая гипотензия в редких случаях может возникнуть у пациентов с неосложнённой гипертензией и более вероятна у лиц со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), например, вследствие приёма диуретиков, диализа, диареи или рвоты, находящихся на диете с ограниченным употреблением соли или страдающих тяжёлой ренин-зависимой гипертензией. У пациентов группы риска во время приема Амлессы® необходимо контролировать артериальное давление, функцию почек и уровень калия в сыворотке.

Те же меры предосторожности относятся к пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной болезнью, у которых резкое снижение артериального давления может привести к развитию инфаркта миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития гипотензии пациента необходимо поместить в положение «лежа на спине с приподнятыми ногами» и при необходимости ввести внутривенно раствор хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%). Преходящая гипотензия не является противопоказанием для дальнейшей терапии, которая может быть продолжена после восстановления артериального давления вследствие увеличения ОЦК.

Стеноз аорты и митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и другие ингибиторы АПФ периндоприл следует с осторожностью назначать пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выносящего тракта левого желудочка, например, при стенозе аорты или гипертрофической кардиомиопатии.

Почечная недостаточность

При нарушении функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор дозы каждого из компонентов по отдельности. Обычное медицинское обследование таких пациентов должно включать регулярный контроль уровней калия и креатинина в сыворотке.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки, принимавших ингибиторы АПФ, отмечалось обратимое после отмены препарата повышение сывороточных концентраций мочевины и креатинина. Такие изменения более вероятны у пациентов с почечной недостаточностью. При реноваскулярной гипертензии также существует повышенный риск тяжёлой гипотензии и почечной недостаточности.

У некоторых пациентов с гипертензией без очевидных признаков внутрисосудистых нарушений в почках, особенно при приеме периндоприла одновременно с диуретиком, отмечалось незначительное и преходящее повышение уровней мочевины и креатинина в сыворотке. Эти изменения чаще развиваются у пациентов с уже имеющейся почечной недостаточностью.

Нарушение функции печени

В редких случаях терапия ингибиторами АПФ сопровождалась синдромом, который начинался с холестатической желтухи, прогрессировал до фульминантного некроза печени и (иногда) заканчивался летальным исходом. Механизм этого синдрома не известен. Пациенты, получающие ингибиторы АПФ, у которых развивается желтуха или значительно повышается уровень печеночных ферментов должны прекратить прием ингибиторов АПФ и пройти тщательное медицинское обследование (см. раздел 4.8).

Этнические особенности

Ангионевротический отёк во время терапии ингибиторами АПФ чаще возникает у темнокожих пациентов. Как и другие ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента,

периндоприл менее эффективен у людей негроидной расы, возможно, из-за того, что гипертензия в данной популяции пациентов часто протекает на фоне низкого содержания ренина.

Кашель

При терапии ингибиторами АПФ может развиваться непродуктивный, персистирующий кашель, который проходит после отмены препарата. Кашель, вызванный приёмом ингибиторов АПФ, следует учитывать при дифференциальной диагностике.

Хирургическое вмешательство/анестезия

При хирургическом вмешательстве или во время проведения анестезии препаратами, вызывающими гипотензию, Амлесса® может блокировать образование ангиотензина II вследствие компенсаторного высвобождения ренина. Рекомендуется за день до операции прекратить лечение. В случае развития гипотензии, предположительно по этому механизму, следует увеличить ОЦК.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая периндоприл, наблюдалось повышение уровня калия в сыворотке крови. Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. Эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные явления, в частности дегидратация, острую сердечную недостаточность, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), добавки калия или калийсодержащие заменители соли; или те пациенты, которые принимают другие препараты, связанные с повышением уровня калия в сыворотке (например, гепарин, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол) и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Использование калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или заменителей калийсодержащих солей, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызывать серьезные, иногда фатальные аритмии. Калийсберегающие диуретики и блокаторы ангиотензиновых рецепторов следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, а также следует контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек. Если сопутствующее применение периндоприла и любого из вышеперечисленных препаратов считается целесообразным, их следует применять с осторожностью и при частом контроле уровня калия в сыворотке (см. раздел 4.5).

Пациенты с сахарным диабетом

При назначении ингибиторов АПФ пациентам с сахарным диабетом, получающим пероральные гипогликемические средства или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. раздел 4.5).

Связанные с амлодипином

Меры предосторожности при применении

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертоническом кризе не установлены.

Нарушение функции печени

Период полувыведения амлодипина, как и всех других антагонистов кальция, увеличен у пациентов с нарушением функции печени. Поэтому Амлодипин следует назначать с минимальной дозы и увеличивать ее с осторожностью. Минимальная доза и тщательный мониторинг может потребоваться у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью лечение проводится с осторожностью.

В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (III и IV функциональные классы по NYHA) было отмечено увеличение частоты случаев отека легких на приеме амлодипина по сравнению с плацебо. Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует с осторожностью назначать пациентам с застойной сердечной недостаточностью, так как они могут увеличить риск будущих сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Нарушения функции почек

Амлодипин может назначаться в обычных дозах. Изменение концентрации амлодипина в плазме не связано со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не выводится при диализе.

Пожилые пациенты

Увеличение дозы для данной группы должно проводиться с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2).

Связанные с Амлессой®

Совместное применение препарата с литием, калийсберегающими диуретиками или добавками калия не рекомендуется.

Натрий:

1 таблетка содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, т.е. фактически без содержания натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Связанные с периндоприлом

Результаты клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена ассоциируется с более высокой частотой развития побочных эффектов, таких как гипотония, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность), в сравнении с монотерапией (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Препараты, повышающие риск ангионевротического отека:

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, так как это увеличивает риск ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4). Лечение сакубитрилом/валсартаном нельзя начинать ранее, чем через 36 часов после приема последнего приема периндоприла. Терапия периндоприлом не должна начинаться ранее, чем через 36 часов после последнего приема сакубитрила/валсартана (см. разделы 4.3 и 4.4).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, mTOR ингибиторами (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может привести к повышенному риску ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Препараты, вызывающие гиперкалиемию:

Несмотря на то, что калий в сыворотке обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих Амлессу, может возникать гиперкалиемия. Некоторые лекарственные препараты или терапевтические классы могут повышать частоту возникновения гиперкалиемии: алискирен, калийсодержащие соли, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты, такие

8588 - 2017

как циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, подобно амилориду. Комбинация этих препаратов увеличивает риск гиперкалиемии. Поэтому сочетание Амлессы с вышеперечисленными препаратами не рекомендуется. Если одновременное применение показано, их следует применять с осторожностью и с частым контролем уровня калия в сыворотке.

Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3):

Алискирен:

У пациентов с диабетом или с нарушениями функции почек повышается риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Экстракорпоральное лечение:

Экстракорпоральное лечение, приводящее к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, таким как диализ или гемофильтрация с мембраной с высокой гидравлической проницаемостью (например, полиакрилонитрильными мембранами) и ЛПНП-аферез с сульфатом декстрана из-за повышенного риска серьезных анафилактикоидных реакций (см. Раздел 4.3). Если такое лечение требуется, необходимо рассмотреть возможность использования диализной мембраны другого типа или антигипертензивного агента другого типа.

Совместное применение не рекомендуется (см. Раздел 4.4):

Алискирен:

У пациентов, не страдающих диабетом или нарушениями функции почек, повышается риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Совместная терапия ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов:

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или диабетом с поражением органов-мишеней сопутствующая терапия ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина связана с более высокой частотой гипотонии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с использованием одного блокатора системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Двойная блокада (например, путем сочетания ингибитора АПФ с антагонистом рецептора ангиотензина II) должна ограничиваться индивидуально определенными случаями с тщательным мониторингом почечной функции, уровней калия и артериального давления.

Эстрамустин

Риск усиления неблагоприятных эффектов, таких как ангионевротический отёк (ангиоотёк).

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

Гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно в сочетании с почечной недостаточностью (аддитивные гиперкалиемические эффекты).

Комбинация периндоприла с вышеуказанными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4). Тем не менее, если одновременное применение показано, их следует использовать с осторожностью и с частым контролем уровня калия в сыворотке. О применении спиронолактона при сердечной недостаточности см. ниже.

Литий:
Имеется информация об обратимых повышениях концентрации лития в сыворотке крови и токсичности (тяжелой нейротоксичности) при одновременном применении с ингибитором АПФ. Совместное применение периндоприла с литием не рекомендуется. При необходимости такой комбинированной терапии рекомендуется осуществлять регулярный контроль содержания лития в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Совместное применение, требующее особой осторожности

8588 - 2017

Противодиабетические препараты (инсулин, гипогликемические сульфонамиды)

Прием ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект у пациентов с сахарным диабетом, получающих инсулин или гипогликемические сульфонамиды. Случаи наступления гипогликемии встречаются крайне редко (повышение толерантности к глюкозе приводит к снижению потребности в инсулине).

Не калийсберегающие диуретики

У пациентов, принимающих диуретики, особенно с гиповолемией и/или дефицитом солей, в начале приёма ингибиторов АПФ может развиваться избыточное снижение артериального давления. Риск гипотензии можно уменьшить путём отмены диуретика, повышения употребления жидкости или соли перед началом лечения, а также назначения низких начальных доз периндоприла и последующим постепенным их увеличением.

При артериальной гипертензии, когда предшествующая терапия диуретиками могла вызвать истощение соли/объёма циркулирующей крови, диуретик должен быть отменен до начала применения ингибитора АПФ, после чего может быть повторно введен не калийсберегающий диуретик, либо терапию ингибитором АПФ следует начинать с низкой дозы с постепенным ее увеличением.

При лечении диуретиком застойной сердечной недостаточности, приём ингибитора АПФ следует начинать с очень низкой дозы, возможно, после уменьшения дозы соответствующего не калийсберегающего диуретика.

Во всех случаях почечная функция (уровень креатинина) должна контролироваться в течение первых нескольких недель терапии ингибитором АПФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон):

Лечение эплереноном или спиронолактоном возможно в дозах от 12,5 до 50 мг в день и с низкими дозами ингибиторов АПФ:

При лечении сердечной недостаточности класса II-IV (NYHA) с фракцией выброса <40% и предшествующем лечении ингибиторами АПФ и петлевыми диуретиками, существует риск гиперкалиемии, потенциально летальный, особенно в случае несоблюдения рекомендаций по этому сочетанию.

Перед началом совместного применения, удостоверьтесь в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности.

В первый месяц лечения рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня калия и креатинина в сыворотке крови один раз в неделю, а затем ежемесячно.

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

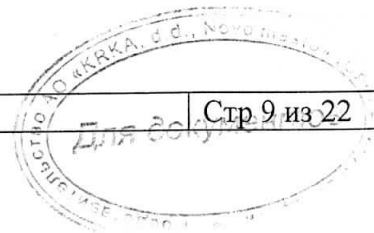
Одновременное применение ингибиторов АПФ с нестероидными противовоспалительными препаратами (ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) может стать причиной снижения гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ. Одновременное применение указанных препаратов также повышает риск нарушения функции почек вплоть до развития острой почечной недостаточности и увеличения содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно лицам пожилого возраста. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, а также рекомендовано осуществлять контроль функции почек до и после начала лечения.

Совместное применение, требующее некоторой осторожности:

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Препараты золота



У пациентов, получающих инъекционные препараты золота (ауротиомалат натрия) и ингибиторы АПФ, включая периндоприл, в редких случаях были отмечены нитратоподобные реакции (симптомы: гиперемия лица, тошнота, рвота и гипотензия).

Связанные с амлодипином

Совместное применение не рекомендуется

Дантролен (инфузия)

У животных при в/в введении верапамила и дантролена наблюдается фибрилляция желудочков, связанная с гиперкалиемией и приводящая к летальному исходу. Из-за риска развития гиперкалиемии, рекомендуется избегать совместного введения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, предрасположенным к злокачественной гипертермии и при контроле злокачественной гипертермии.

Совместное применение, требующее особой осторожности

Индукторы CYP3A4:

При совместном введении известных индукторов CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме может изменяться. Следовательно, следует контролировать артериальное давление и регулировать дозу как во время, так и после одновременного лечения, особенно сильными индукторами CYP3A4 (например, рифампицином, зверобоем).

Ингибиторы CYP3A4

Сопутствующий прием сильных или средней силы ингибиторов CYP3A4 (ингибиторы протеазы, азольные фунгициды, макролиды (эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к повышению плазменной концентрации амлодипина, и, следовательно, повышенному риску гипотензии. Клиническая картина измененной фармакокинетики может быть более выраженной у пожилых людей, что потребует клинического наблюдения и коррекции дозы.

Совместное применение, требующее некоторых мер предосторожности:

Эффекты амлодипина, снижающие артериальное давление, усиливают эффекты других лекарственных препаратов, обладающих антигипертензивными свойствами.

Такролимус

Существует риск повышения уровня такролимуса в крови при совместном введении с амлодипином, однако, фармакокинетический механизм этого взаимодействия до конца не изучен. Для предотвращения токсического эффекта такролимуса, при одновременном применении с амлодипином необходим мониторинг уровня такролимуса в крови и коррекция дозы такролимуса в случае необходимости.

Циклоспорин:

Не было проведено никаких исследований взаимодействия циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев или других групп населения, за исключением пациентов с трансплантацией почки, где наблюдалось различное повышение концентрации (через 0-40%) циклоспорина. Следует уделить внимание контролю уровней циклоспорина у пациентов, перенесших трансплантацию почек, на фоне приема амлодипина, и при необходимости следует уменьшить дозы циклоспорина.

Механическая цель ингибиторов рапамицина (mTOR): ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При одновременном применении ингибиторов mTOR амлодипин может усиливать воздействие ингибиторов mTOR.

Симвастатин:

Совместный неоднократный прием 10 мг амлодипина с 80 мг симвастатина привел к увеличению эффекта симвастатина на 77% по сравнению с одним симвастатином. Необходимо ограничить дозу симвастатина у пациентов, принимающих амлодипин, до 20 мг в сутки.

Другие комбинации:

В клинических исследованиях амлодипин не влиял на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.

Применение амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, так как его биодоступность у некоторых пациентов может увеличиться, что приведет к усилению эффектов снижения артериального давления.

Связанные с Амлессой®

Совместное применение, требующее особой осторожности

Баклофен

Потенцирование антигипертензивного эффекта. Необходим контроль артериального давления и функции почек, а также коррекция дозы антигипертензивного препарата.

Совместное применение, требующее некоторых мер предосторожности:

Антигипертензивные препараты (такие как бета-блокаторы) и вазодилататоры: одновременное применение с этими средствами может привести к усилению гипотензивного эффекта периндоприла и амлодипина.

- Комбинированный приём с нитроглицерином, другими нитратами или вазодилататорами может привести к дополнительному снижению артериального давления и поэтому требует осторожности.
- Кортикостероиды, тетракозактид: уменьшают антигипертензивный эффект (задержка соли и воды под действием кортикостероидов).
- Альфа-блокаторы (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): усиление антигипертензивного эффекта и повышение риска развития ортостатической гипотензии.
- Амифостин: может потенцировать антигипертензивный эффект амлодипина.
- Трициклические антидепрессанты/антипсихотические препараты/анестезирующие препараты: усиление антигипертензивного эффекта и повышение риска развития ортостатической гипотензии.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Принимая во внимание влияние каждого компонента препарата при беременности и кормлении грудью:

- Амлесса® не рекомендована в первом триместре беременности.
- Амлесса® противопоказана во втором и третьем триместрах беременности.

Применение препарата не рекомендовано в период кормления грудью. Следует принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо о приостановлении лечения, принимая во внимание необходимость указанной терапии для матери.

Беременность

Периндоприл

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в первом триместре беременности (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности. Эпидемиологические данные о риске проявления тератогенности при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не позволяют сделать окончательное заключение, однако некоторое повышение риска не может быть исключено. Кроме тех случаев, когда невозможно произвести замену ингибиторов АПФ на иную альтернативную терапию, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на терапию лекарственными средствами, у которых профиль безопасности для беременных женщин является хорошо изученным.

При наступлении беременности прием ингибитора 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, 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. Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны находиться под пристальным наблюдением для предотвращения возможного развития гипотензии.

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина у женщин во время беременности не установлена. Результаты немногочисленных исследований не выявили что амлодипин или другие антагонисты кальция оказывают вредное воздействие на здоровье плода. Тем не менее, не исключен отсроченный риск. В исследованиях на животных при употреблении высоких доз была выявлена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

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

Период лактации

Периндоприл

Данные о применении периндоприла в период лактации отсутствуют. Препарат не рекомендован данной категории пациентов. В период кормления грудью предпочтительно назначать альтернативное лечение с установленным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных или недоношенных детей.

Амлодипин

Амлодипин выделяется в грудное молоко. Доля материнской дозы, полученная младенцем, оценивается с межквартильным диапазоном 3-7%, с максимумом 15%. Влияние амлодипина на младенцев не изучено. Решение о том, продолжать/прекращать кормление грудью или продолжать/отменять терапию амлодипином должно приниматься с учётом пользы грудного вскармливания для ребёнка и необходимости терапии для матери.

Фертильность

Периндоприл

Влияние на репродуктивную функцию или фертильность не обнаружено.

Амлодипин

Клинических данных в отношении потенциального влияния амлодипина на фертильность недостаточно. В одном исследовании на крысах было обнаружено неблагоприятное влияние на фертильность самцов (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по влиянию препарата на способность управлять транспортом или работать с техникой не проводились. При управлении транспортными средствами или работе с техническими устройствами необходимо учитывать возможность развития головокружения или утомления.

4.8 Нежелательные реакции

8588 - 2017

а. Резюме профиля безопасности

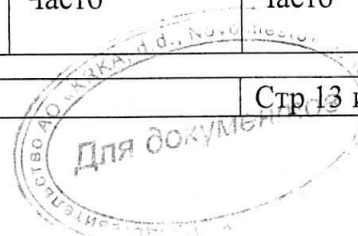
Наиболее частыми побочными реакциями на периндоприл и амлодипин, назначаемые отдельно, являются: отек, сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения), дисгевзия, парестезия, нарушения зрения (включая диплопию), шум в ушах, вертиго, сердцебиение, приливы крови, гипотония (и эффекты, связанные с гипотонией), одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение частоты и характера стула, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отек суставов (отек лодыжки), мышечные спазмы, усталость, астения.

б. Сводная таблица нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции наблюдались во время лечения периндоприлом или амлодипином, вводимыми отдельно и классифицируемыми в соответствии с классификацией MedDRA по системам организма и по следующей частоте: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$), частота неизвестна (частоту определить невозможно на основании имеющихся данных).

Внутри каждой категории частоты нежелательные реакции приведены в порядке убывания серьезности.

Класс системы органов	Побочные эффекты	Частота	
		Амлодипин	Периндоприл
Инфекции и инвазии	Ринит	Нечасто	Очень редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	-	Нечасто*
	Лейкопения / нейтропения	Очень редко	Очень редко
	Агранулоцитоз или панцитопения	-	Очень редко
	Тромбоцитопения	Очень редко	Очень редко
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью G-6PDH	-	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Очень редко	Нечасто
Нарушения со стороны эндокринной системы	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)		Редко
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия		Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая после прекращения приема препарата	-	Нечасто*
	Гипонатриемия	-	Нечасто*
	Гипергликемия	Очень редко	-
Психические расстройства	Бессонница	Нечасто	-
	Изменения настроения	Нечасто	Нечасто
	Депрессия	Нечасто	Нечасто
	Расстройства сна	-	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость (особенно в начале лечения)	Часто	-
	Головокружение (особенно в начале лечения)	Часто	Часто



8588 - 2017

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Центр Минздрава здравоохранения
Республики Беларусь

	Головная боль (особенно в начале лечения)	Часто	Часто
	Дисгевзия	Нечасто	Часто
	Тремор	Нечасто	-
	Гипостезия	Нечасто	-
	Парестезия	Нечасто	Часто
	Обморок	Нечасто	Нечасто
	Спутанность сознания	Редко	Очень редко
	Гипертонус	Очень редко	-
	Периферическая нейропатия	Очень редко	-
	Инсульт, возможно, вторичный на фоне выраженной гипотонии у пациентов с высоким риском	-	Очень редко
	Экстрапирамидальное расстройство	Частота не известна	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Часто	Часто
	Диплопия	Часто	-
Нарушения со стороны органа слуха	Шум в ушах	Нечасто	Часто
	Вертиго	-	Часто
Сердечные расстройства	Учащенное сердцебиение	Часто	Нечасто*
	Тахикардия	-	Нечасто*
	Синкопе	Нечасто	-
	Стенокардическая боль	Редко	-
	Стенокардия	-	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска	Очень редко	Очень редко
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	Нечасто	Очень редко
Сосудистые нарушения	Приливы жара к лицу и верхней половине тела	Часто	-Редко
	Гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией)	Нечасто	Часто
	Васкулит	Очень редко	Нечасто*
	Феномен Рейно	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Одышка	Часто	Часто
	Кашель	Нечасто	Часто
	Бронхоспазм	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Гиперплазия дёсен	Очень редко	-
	Боль в животе, тошнота, диспепсия, нарушение перистальтики кишечника (включая диарею и запор)	Часто	Часто
	Рвота	Нечасто	Часто
	Сухость во рту	Нечасто	Нечасто
30.03.2023	Стр 14 из 22		

Для документа
30.03.2023

8588 - 2017

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
	Гастрит	Очень редко	-
Гепатобилиарные нарушения	Гепатит, холестатическая желтуха	Очень редко	-
	Цитолитический или холестатический гепатит	-	Очень редко
	Повышение активности печеночных ферментов (в основном в соответствии с холестазом)	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Отек Квинке	Очень редко	-
	Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, глотки и/или гортани	Очень редко	Нечасто
	Мультиформная эритема	Очень редко	Очень редко
	Алоpecia	Нечасто	-
	Пурпура	Нечасто	-
	Изменение цвета кожи	Нечасто	-
	Усиленное потоотделение	Нечасто	Нечасто
	Зуд	Нечасто	Часто
	Сыпь, экзантема	Нечасто	Часто
	Крапивница	Нечасто	Нечасто
	Фоточувствительность	Очень редко	Нечасто*
	Пемфигиод	-	Нечасто*
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	-
	Обострение псориаза	-	Редко
	Эксфолиативный дерматит	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна	-
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Отек сустава	Часто	-
	Артралгия, миалгия	Нечасто	Нечасто*
	Мышечные судороги	Часто	Часто
	Боль в спине	Нечасто	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение мочеиспускания, никтурия, учащение мочеиспускания	Нечасто	-
	Нарушение функции почек	-	Редко
	Острая почечная недостаточность	-	Очень редко
	Анурия/Олигурия	-	Редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто
	Гинекомастия	Нечасто	-
Осложнения общего характера и реакции в месте введения	Отек	Очень часто	-
	Периферический отек	-	Нечасто*
	Утомляемость	Часто	-
	Боль в груди	Нечасто	Нечасто*
	Астения	Часто	Часто
	Боль	Нечасто	-
	Недомогание	Нечасто	Нечасто*

30.03.2023

Стр 15 из 22

	Повышенная температура	-	Нечасто*
Лабораторные показатели	Увеличение массы тела, снижение массы тела	Нечасто	-
	Увеличение концентрации мочевины в крови	-	Нечасто*
	Увеличение концентрации креатинина, в крови	-	Нечасто*
	Повышение уровня билирубина	-	Редко
	Повышение уровня печёночных ферментов	-	Редко
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита	-	Очень редко
Травмы, отравления и процедурные осложнения	Падение	-	Нечасто*

* Частота, рассчитанная на основании клинических испытаний для выявления нежелательных явлений по спонтанным сообщениям.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о предполагаемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых предполагаемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

4.9 Передозировка

Информация о передозировке препарата Амлесса® у людей отсутствует.

Данные о преднамеренной передозировке амлодипина у людей ограничены. Значительная передозировка амлодипина может привести к периферической вазодилатации с последующей выраженной и, вероятно, длительной системной гипотензией. Гипотензия, вызванная передозировкой амлодипина, требует наблюдения пациента в кардиологическом отделении интенсивной терапии. Вазоконстрикторы могут помочь восстановить тонус сосудов и артериальное давление, при условии, что их применение не противопоказано. Для снятия блокады кальциевых каналов может быть эффективно внутривенное введение глюконата кальция. Амлодипин не выводится при диализе.

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.

Существуют ограниченные данные о передозировке периндоприла. Симптомы передозировки ингибиторов АПФ могут включать гипотензию, циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, сердцебиение, брадикардию, головокружение, тревожность и кашель. Рекомендуется проводить внутривенную инфузию изотонического солевого раствора. При развитии гипотензии пациент должен быть помещён в положение «лежа на спине с приподнятыми ногами». При возможности осуществляется введение ангиотензина II в виде инфузии и/или катехоламинов внутривенно. Периндоприл может быть удален из системного кровотока путём гемодиализа (см. раздел 4.4). При брадикардии, не поддающейся лекарственной терапии, показана установка водителя ритма (пейсмекера).

Следует постоянно контролировать жизненно важные показатели, а также концентрацию креатинина и электролитов в сыворотке.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ в комбинации с блокаторами кальциевых каналов. Код АТХ: C09BB04.

Периндоприл

Механизм действия

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-превращающего фермента, АПФ). Превращающий фермент, или киназа, является экзопептидазой, которая обеспечивает превращение ангиотензина I в сосудосуживающий ангиотензин II, а также вызывает деградацию сосудорасширяющего брадикинина в неактивный гептапептид. Подавление активности АПФ приводит к снижению уровня ангиотензина II и повышению активности ренина в плазме, ослаблению секреции альдостерона, а также к повышению активности циркулирующей и местной калликреин-кининовой системы и активации системы простагландина. Возможно, этот механизм способствует снижению артериального давления вследствие приема ингибиторов АПФ и частично ответственен за некоторые из побочных эффектов (например, кашель). Периндоприл действует посредством своего активного метаболита - периндоприлата. Другие метаболиты не проявили *in vitro* подавляющего действия в отношении АПФ.

Клиническая эффективность и безопасность

Гипертензия

Периндоприл активен на любой стадии артериальной гипертензии: лёгкой, умеренной, тяжёлой. Отмечается снижение систолического и диастолического артериального давления как в положении лёжа, так и стоя.

Периндоприл уменьшает периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к снижению артериального давления, в результате чего усиливается периферический кровоток без изменения частоты сердечных сокращений. Почечный кровоток возрастает, в то время как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) остаётся без изменений.

Антигипертензивный эффект достигает своего максимума через 4-6 часов после однократного приёма периндоприла и сохраняется в течение 24 часов: остаточный эффект составляет 87%-100% от максимального. Снижение артериального давления происходит быстро. У пациентов, восприимчивых к лечению, нормализация давления достигается в течение месяца и сохраняется без развития тахифилаксии. Прекращение терапии не приводит к развитию эффекта отмены.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка. У человека были доказаны его сосудорасширяющие свойства. Препарат улучшает эластичность крупных артерий и уменьшает соотношение толщины стенки к просвету в малых сосудах.

Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца

Было проведено четырехлетнее, многоцентровое, международное, рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование EUROPA. 12218 пациентов в возрасте старше 18 лет были рандомизированы для приема 8 мг периндоприла трет-бутиламина (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) (n = 6110) или плацебо (n = 6108). У исследуемой популяции была установлена болезнь коронарных артерий без клинических признаков сердечной недостаточности. В целом, 90 % пациентов в прошлом перенесли инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию коронарной артерии. Большинство

8588 - 2017

из них получали исследуемый препарат дополнительно к традиционно принятой терапии, включающей ингибиторы тромбоцитов, гиполипидемические препараты и бета-блокаторы.

Основной критерий эффективности представлял собой совокупность событий (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда и/или остановка сердца с успешной реанимацией). Прием 8 мг периндоприла трет-бутиламина (что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) один раз в сутки привел к значительному абсолютному снижению первичных конечных точек на 1,9% (уменьшение относительного риска на 20%, (95%CI (9,4;28,6) - $p < 0,001$). У пациентов с инфарктом миокарда и/или реваскуляризацией в анамнезе наблюдалось абсолютное снижение первичных конечных точек на 2,2%, что соответствует уменьшению относительного риска на 22,4% (95%CI (12,0;31,6) - $p < 0,001$) по сравнению с плацебо.

В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (ONTARGET (сравнение монотерапии телмисартаном и комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (исследование нефропатии при диабете, проводимое департаментом США по делам ветеранов)) изучалось применение комбинации АПФ ингибитора с блокатором рецепторов ангиотензина II.

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

ONTARGET - исследование, проведенное у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными нарушениями в анамнезе или сахарным диабетом 2 типа, сопровождающимся признаками повреждения органов-мишеней. VA NEPHRON-D - исследование с пациентами с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

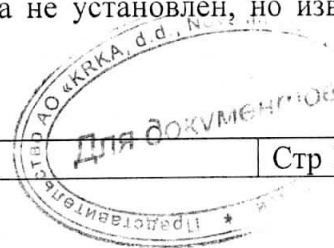
По сравнению с монотерапией данные исследования не выявили значительного снижения частоты почечных и/или сердечно-сосудистых осложнений и смертности, в то время как наблюдался повышенный риск развития гиперкалиемии, острого поражения почек и/или гипотензии. Учитывая аналогичные фармакодинамические свойства, данные результаты также имеют отношение к другим ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II. Исходя из вышеизложенного, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны одновременно применяться больными с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) – исследование, предназначенное для оценки преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II у больных сахарным диабетом 2 типа и хроническими заболеваниями почек и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска развития неблагоприятных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт чаще возникали в группе алискирена, чем в группе плацебо, а также исследуемые побочные реакции и серьезные побочные эффекты (гиперкалиемия, гипотензия и нарушения функции почек) были зарегистрированы чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Амлодипин

Механизм действия

Амлодипин – антагонист ионов кальция, который блокирует поступление ионов кальция в мышечные клетки миокарда и сосудов. Механизм антигипертензивного эффекта обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии до конца не установлен, но известны следующие два пути:



1. Амлодипин расширяет периферические артериолы и уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (постнагрузку), что приводит к снижению потребления энергии миокардом и его потребности в кислороде.

2. Механизм действия амлодипина возможно также связан с расширением крупных коронарных артерий и артериол, что приводит к увеличению поступления кислорода к миокарду у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала).

У пациентов с гипертензией приём амлодипина один раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (как в положении лёжа, так и стоя) на протяжении 24 часов.

Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов со стенокардией разовый суточный приём амлодипина удлиняет общее время выполнения физической нагрузки, задерживает наступление приступа стенокардии и увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST на 1 мм, а также снижает частоту приступов стенокардии и уменьшает потребность в таблетках нитроглицерина.

Амлодипин не вызывает нежелательных метаболических эффектов или изменения уровня липидов в плазме крови, поэтому может применяться у пациентов с бронхиальной астмой, страдающих сахарным диабетом и подагрой.

Антигипертензивная и липидоснижающая терапия для профилактики сердечного приступа (ALLHAT Trial) была исследована с целью сравнить новые лекарственные средства (амлодипин или ингибитор АПФ в качестве первой линии) с тиазидными мочегонными, в лечении легкой и умеренной гипертензии. Исследование не выявило существенных различий в сердечно-сосудистых исходах между терапией на основе амлодипина и терапией на основе тиазидных диуретиков.

Пациенты детского возраста

В исследовании с участием 268 детей в возрасте от 6 до 17 лет с преимущественно вторичной артериальной гипертензией, сравнивали амлодипин в дозировке 2,5 мг и 5,0 мг с плацебо. Исследование показало, что обе дозы снижают систолическое артериальное давление значительно больше, чем плацебо. Разница между дозами не была статистически значимой.

Долгосрочное влияние амлодипина на рост, половое созревание и общее развитие не изучено. Долгосрочная эффективность терапии амлодипином в детском возрасте для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во взрослом возрасте также не установлена.

5.2 Фармакокинетические свойства

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

Периндоприл

Всасывание

После приёма внутрь периндоприл быстро всасывается и достигает максимальной концентрации в течение 1 часа; период полураспада в плазме - 1 час.

Периндоприл является пролекарством - 27% принятой дозы поступает в кровоток в форме активного метаболита - периндоприлата. Периндоприл кроме активного метаболита периндоприлата, дает пять неактивных метаболитов. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме достигается через 3-4 часа.

Приём пищи уменьшает преобразование периндоприла в периндоприлат, т.е. снижает его биодоступность. Следовательно, периндоприл следует принимать перорально, один раз в сутки, утром, до еды.

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

Распределение

Объём распределения несвязанного периндоприлата составляет около 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы, в основном с ангиотензин-превращающим ферментом, составляет 20% и зависит от концентрации препарата.

Выведение

Периндоприлат выводится с мочой. Конечный период полувыведения несвязанной фракции составляет около 17 часов. Состояние равновесия достигается в течение 4 дней.

Пожилые пациенты, сердечная недостаточность, почечная недостаточность

Выведение периндоприлата снижается у пожилых людей и у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью (см. раздел 4.2). Поэтому медицинское наблюдение за такими пациентами должно включать в себя частый мониторинг уровней креатинина и калия.

Нарушение функции печени

При диализе клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Кинетика периндоприла меняется у пациентов с циррозом печени: печёночный клиренс исходной молекулы снижен наполовину. Однако количество образующегося периндоприлата не уменьшается, поэтому корректировки дозы для данной категории пациентов не требуется (см. раздел 4.2 и 4.4).

Амлодипин

Всасывание, распределение, связывание с белками плазмы

Амлодипин хорошо всасывается при приёме перорально в терапевтических дозах и достигает максимальной концентрации в плазме через 6-12 часов после приема. Абсолютная биодоступность по расчетам составляет 64-80%. Объём распределения равен примерно 21 л/кг. Прием пищи не влияет на биодоступность. Исследования *in vitro* показали, что примерно 97,5% циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы.

Биотрансформация/выведение

Конечное время полувыведения из плазмы составляет 35-50 часов и является постоянным при приёме препарата один раз в сутки.

Амлодипин в значительной степени метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Примерно 60% принятой дозы выводится с мочой, 10% - в виде неизменённого амлодипина.

Пожилые пациенты

Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме одинаково у молодых и пожилых пациентов. У последних отмечена тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и времени полувыведения. Рекомендуются режим дозирования для них такой же, как для молодых, хотя увеличение дозы следует проводить с осторожностью.

Нарушение функции печени

Доступны очень ограниченные клинические данные о применении амлодипина у больных с печеночной недостаточностью. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижался незначительно, что приводило к увеличению времени полувыведения и росту AUC приблизительно на 40-60%.

Пациенты детского возраста

Было проведено исследование фармакокинетики у 74 детей с гипертензией в возрасте от 12 месяцев до 17 лет (34 пациента в возрасте 6 - 12 лет и 28 пациентов в возрасте 13 - 17 лет), принимающих амлодипин в дозировке от 1,25 мг до 20 мг один или два раза в день. У детей 6 - 12 лет и у подростков 13 - 17 лет типичный клиренс при пероральном применении (CL / F) был 22,5 и 27,4 л / ч соответственно у мужского пола и 16,4 и 21,3 л /

ч соответственно у пациентов женского пола. Наблюдалась, большая изменчивость в экспозиции между отдельными пациентами. Имеющиеся данные для детей в возрасте до 6 лет ограничены.

5.3 Данные доклинической безопасности

Периндоприл

В исследованиях хронической пероральной токсичности (крысы и обезьяны) целевым органом является почка с обратимым повреждением.

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

Исследования репродуктивной токсичности (крысы, мыши, кролики и обезьяны) не выявили признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, как класс, вызывают неблагоприятное воздействие на позднее развитие плода, приводя к гибели плода и врожденным дефектам у грызунов и кроликов: наблюдаются поражения почек и увеличение пери- и постнатальной смертности.

В долгосрочных исследованиях на крысах и мышах канцерогенность не наблюдалась.

Амлодипин

Канцерогенез, мутагенез, нарушение фертильности

Крысы и мыши, которых лечили амлодипином в рационе в течение двух лет в концентрациях, рассчитанных для обеспечения ежедневных уровней доз 0,5, 1,25 и 2,5 мг/кг /день, не показали никаких признаков канцерогенности. Самая высокая 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.

Исследования мутагенности не выявили эффектов, связанных с лекарством, ни на уровне генов, ни на уровне хромосом.

Исследования репродуктивности показали, что антагонисты кальция вызывают эмбриотоксические и / или тератогенные эффекты у нескольких видов, в основном в виде дистальных пороков развития скелета.

Не наблюдалось влияния на фертильность крыс, получавших амлодипин (самцы в течение 64 дней и самки за 14 дней до спаривания) в дозах до 10 мг/кг/ день (8 раз * больше рекомендованной дозы для человека 10 мг на основании мг/м²). В другом исследовании на крысах, в котором самцам крыс вводили амлодипина бесилат в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой для человека в пересчете на мг/кг, было обнаружено снижение уровня фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме, а также снижение плотности сперматозоидов и количество зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Исследования репродуктивности крыс и мышей показали отсроченную дату родов, длительную продолжительность родов и снижение выживаемости детенышей при дозировках, примерно в 50 раз превышающих максимальную рекомендованную дозировку для людей, основанную на мг/кг.

* Исходя из веса пациента 50 кг

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

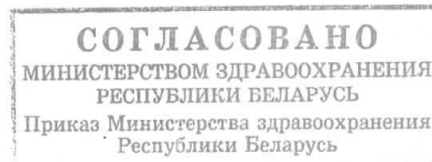
6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные ингредиенты: целлюлоза микрокристаллическая (E460), крахмал прежелатинизированный, натрия крахмалгликолят, кальция хлорид гексагидрат, натрия гидрокарбонат, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат (E572).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

8588 - 2017

**6.3 Срок годности**

3 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток в блистере (ОПА/А1/ПВХ//алюминиевая фольга). 3 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

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

Нет особых требований к утилизации.

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

6.7. Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

