

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
21.03.2018 № 521
Реєстраційне посвідчення
№ UA/12846/01/01
№ UA/12846/01/02
№ UA/12846/01/03
№ UA/12846/01/04

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
02.12.2020 № 2719

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Амлесса
(Amlessa®)

Склад:

діючі речовини: периндоприлу терт-бутиламін та амлодипін;
1 таблетка містить 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну (що відповідає 3,34 мг периндоприлу) та 5 мг амлодипіну (що відповідає 6,935 мг амлодипіну бесилату) або
4 мг периндоприлу терт-бутиламіну (що відповідає 3,34 мг периндоприлу) та 10 мг амлодипіну (що відповідає 13,870 мг амлодипіну бесилату), або
8 мг периндоприлу терт-бутиламіну (що відповідає 6,68 мг периндоприлу) та 5 мг амлодипіну (що відповідає 6,935 мг амлодипіну бесилату), або
8 мг периндоприлу терт-бутиламіну (що відповідає 6,68 мг периндоприлу) та 10 мг амлодипіну (що відповідає 13,870 мг амлодипіну бесилату);
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; крохмаль прежелатинізований; натрію крохмальгліколят; кальцію хлорид, гексагідрат; натрію гідрокарбонат; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

4 мг/5 мг: білі або майже білі, круглі, трохи двоопуклі таблетки зі скошеними краями;
4 мг/10 мг: білі або майже білі, у формі капсули, двоопуклі, з насічкою з одного боку таблетки;
8 мг/5 мг: білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки зі скошеними краями;
8 мг/10 мг: білі або майже білі, круглі, двоопуклі зі скошеними краями таблетки з рисою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Інгібітори АПФ у комбінації з антагоністами кальцію. Код АТХ C09B B04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Швидкість та ступінь всмоктування периндоприлу та амлодипіну як монопрепаратів у складі препарату Амлесса суттєво не відрізняються.

Периндоприл

Периндоприл є інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), який перетворює АПФ. Перетворювальний фермент, або кіназа, є екзопептидазою, яка дає змогу перетворювати ангіотензин I на ангіотензин II, а також спричиняє розпад вазодилататорного агента брадикініну з утворенням

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

неактивного гептапептиду. Гальмування активності АПФ призводить до зменшення концентрації ангіотензину II у плазмі крові, що супроводжується збільшенням активності реніну у плазмі (шляхом інгібування негативної оцінки вивільнення реніну) і зменшенням секреції альдостерону. Оскільки АПФ блокує брадикінін, гальмування активності цього ферменту призводить до збільшення активності циркулюючої та локальної калікреїн-кінінової системи і, тим самим, – до активації системи простагландинів. Такий механізм сприяє дії інгібіторів АПФ щодо зниження артеріального тиску і частково відповідає за появу деяких побічних ефектів (наприклад кашлю).

Периндоприл в організмі перетворюється на активний метаболіт – периндоприлат. Інші метаболіти не демонструють гальмування активності АПФ *in vitro*.

Амлодипін

Амлодипін – антагоніст іонів кальцію, який блокує надходження іонів кальцію крізь мембрани до клітин гладких м'язів міокарда та судин. Механізм гіпотензивної дії амлодипіну зумовлений безпосереднім впливом на гладкі м'язи судин. Точний механізм дії амлодипіну при стенокардії не встановлений, але відомо, що амлодипін зменшує ішемію міокарда двома шляхами.

Амлодипін розширює периферичні артеріоли і таким чином знижує загальний периферичний опір (постнавантаження), проти якого працює серце. Зниження навантаження на серце призводить до зниження споживання енергії та потреби міокарда в кисні.

Механізм дії амлодипіну також, можливо, залучає розширення основних коронарних артерій та коронарних артеріол. Таке розширення збільшує постачання кисню до міокарда у пацієнтів зі стенокардією Принцметала. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією дозування 1 раз на добу забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску (як у положенні стоячи, так і лежачи) протягом усього 24-годинного інтервалу.

У пацієнтів зі стенокардією прийом амлодипіну 1 раз на добу подовжує загальний активний час, час до початку стенокардії та час до депресії 1 мм сегмента ST. Амлодипін знижує частоту стенокардії та зменшує необхідність прийому таблеток нітрогліцерину.

Фармакокінетика.

Периндоприл

Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується, максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається протягом 1 години. Період напіввиведення ($t_{1/2}$) периндоприлу з плазми крові становить 1 годину.

Периндоприл являє собою проліки. 27 % від прийнятої дози периндоприлу потрапляє у кровотік у вигляді активного метаболіту периндоприлату. Крім активного периндоприлату периндоприл утворює ще 5 неактивних метаболітів. C_{max} периндоприлату у плазмі крові досягається через 3-4 години.

Оскільки вживання їжі зменшує перетворення периндоприлу на периндоприлат, а отже, зменшується і його біодоступність, то периндоприлу терт-бутиламін рекомендується приймати перорально в одноразовій добовій дозі вранці перед прийомом їжі.

Існує лінійний взаємозв'язок між дозою периндоприлу та його концентрацією у плазмі крові.

Об'єм розподілу незв'язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг. Зв'язування периндоприлату з білками плазми становить 20 %, в основному, з АПФ, але є дозозалежним. Периндоприлат виводиться із сечею, період остаточного напіввиведення незв'язаного периндоприлату становить приблизно 17 годин. Стан рівноваги досягається через 4 доби.

Виведення периндоприлату зменшується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю. Тому необхідно регулярно проводити моніторинг рівня калію та креатиніну.

Діалізний кліренс периндоприлату становить 70 мл/хв.

Кінетика периндоприлу змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс основної молекули зменшується вдвічі. Однак кількість периндоприлату, що утворюється, не зменшується. Отже, таким хворим не потрібно коригувати дозу.

Амлодипін

Після перорального прийому в терапевтичних дозах амлодипін добре всмоктується і досягає C_{max} через 6-12 годин після прийому. Абсолютна біодоступність становить від 64 до 80 %. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Вживання їжі не впливає на біодоступність амлодипіну. Дослідження *in vitro* показали, що приблизно 97,5 % циркулюючого амлодипіну зв'язується з білками плазми крові.

$T_{1/2}$ становить приблизно 35-50 годин, що дозволяє призначати препарат 1 раз на добу. Амлодипін метаболізується у печінці з утворенням неактивних метаболітів. 60 % від прийнятої дози виводиться із сечею, а 10 % препарату – у незміненому вигляді.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Застосування пацієнтам літнього віку. Час, необхідний для досягнення C_{\max} амлодипіну, однаковий як у пацієнтів літнього віку, так і у молодших пацієнтів. У людей літнього віку спостерігається тенденція до зниження кліренсу амлодипіну, що призводить до збільшення AUC (площі під кривою «концентрація/час») та $t_{1/2}$. Рекомендований режим дозування для пацієнтів літнього віку є аналогічним, однак збільшення дози слід проводити з обережністю.

Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки. $T_{1/2}$ амлодипіну, як і всіх антагоністів кальцію, збільшується у пацієнтів із порушеннями функції печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія та/або ішемічна хвороба серця (якщо необхідне лікування периндоприлом та амлодипіном).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до периндоприлу (або до будь-яких інших інгібіторів АПФ), до амлодипіну (або до інших дигідропіридинів) або до будь-якої допоміжної речовини препарату;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі після застосування будь-яких інгібіторів АПФ;
- ідіопатичний або спадковий ангіоневротичний набряк;
- тяжка артеріальна гіпотензія;
- шок, включаючи кардіогенний шок;
- обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (наприклад виражений стеноз аорти);
- нестабільна стенокардія;
- серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда (протягом перших 28 днів);
- вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- одночасне застосування з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам, хворим на цукровий діабет, або пацієнтам з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»);
- супутнє застосування з комбінацією сакубітрил/валсартан. Терапію периндоприлом можна починати не раніше ніж через 36 годин після останнього прийому комбінації сакубітрил/валсартан (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»);
- екстракорпоральні методи лікування, що призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- значний двосторонній стеноз ниркової артерії або стеноз артерії до єдиної функціонуючої нирки (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Усі застереження, пов'язані з кожним із компонентів препарату, стосуються і препарату Амлесса.

Для периндоприлу

Одночасне застосування протипоказане

Аліскірен. У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, або пацієнтів з порушеною функцією нирок ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності і летальності підвищується.

Дані клінічних випробувань показали, що подвійна блокада системи ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС) за рахунок комбінованого використання інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з більш високою частотою побічних явищ, таких як гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність) порівняно із застосуванням одного агента, що діє на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Екстракорпоральні методи лікування. Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран із високою гідравлічною проникністю (наприклад поліакрилонітрилових) та аферез ліпопротеїдів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату, через підвищений ризик розвитку анафілактоїдних реакцій тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»). У разі необхідності проведення такого лікування слід розглянути можливість використання діалізної мембрани іншого типу або застосування іншого класу антигіпертензивних засобів.

Сакубітріл/валсартан. Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрілом/валсартаном протипоказане, оскільки одночасне інгібування неприлізину та АПФ може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку. Розпочинати застосування сакубітрілу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. Терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину

Опубліковано дані про те, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або цукровим діабетом з ураженням органів-мішеней одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з такими при монотерапії препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС). Подвійна блокада (тобто комбінація інгібітора АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) може бути застосована в індивідуальних випадках та під ретельним контролем функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

Естрамустин

Підвищується ризик виникнення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). У пацієнтів, які одночасно застосовують ко-тримоксазол, можливе підвищення ризику розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Калійзберігаючі діуретики, добавки з калієм або замітники солі, що містять калій

Хоча калій у сироватці крові зазвичай залишається у межах норми, у деяких пацієнтів, які отримували периндоприл, може спостерігатися гіперкаліємія (потенційно летальна), особливо у поєднанні з порушенням функції нирок (адитивна гіперкаліємічна дія). Калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, тріамтерен або амілорид), добавки з калієм або замітники солі, що містять калій, можуть призвести до значного підвищення рівня сироваткового калію. Слід також бути обережними при одночасному застосуванні периндоприлу з іншими засобами, які підвищують калій у сироватці крові, такими як триметоприм та котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки, як відомо, триметоприм діє як калійзберігаючий сечогінний діуретик, як амілорид. Тому поєднання периндоприлу з вищезазначеними препаратами не рекомендується. Якщо показано одночасне застосування, їх слід застосовувати обережно і при частому спостереженні за калієм сироватки крові.

Циклоспорин

Гіперкаліємія може виникнути при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ із циклоспорином. Рекомендується моніторинг калію в сироватці крові.

Гепарин

Гіперкаліємія може виникнути при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином. Рекомендується моніторинг калію в сироватці крові.

Калійзберігаючі діуретики (наприклад тріамтерен, амілорид), солі калію

Можливе виникнення гіперкаліємії (у т.ч. летальної), особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю (адитивний гіперкаліємічний ефект). Вищезазначені препарати не рекомендовані для одночасного застосування з периндоприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Однак, якщо одночасне призначення вищезазначених речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий моніторинг калію у плазмі крові.

Літій

При застосуванні інгібіторів АПФ із препаратами літію можливе оборотне підвищення концентрації літію у плазмі і, відповідно, – підвищення ризику його токсичної дії. Не рекомендується застосовувати

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



периндоприл із препаратами літію. У разі доведеної необхідності такого застосування обов'язково слід ретельно контролювати рівень літію у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги

Лікарські засоби, що спричиняють гіперкаліємію

Деякі препарати або терапевтичні класи можуть посилити виникнення гіперкаліємії: аліскірен, калієві солі, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, НПЗП, гепарини, імунодепресанти, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм та комбінація фіксованої дози із сульфаметоксазолом (Ко-Тримоксазол). Поєднання цих препаратів збільшує ризик гіперкаліємії.

Протидіабетичні засоби (інсулін, пероральні цукрознижувальні засоби)

Епідеміологічні дослідження припускають, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та цукрознижувальних засобів (інсулін, пероральні цукрознижувальні засоби) може призвести до посилення цукрознижувального ефекту з ризиком розвитку гіпоглікемії. Найбільш вірогідно цей феномен може виникати у перші тижні комбінованого лікування та у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Баклофен

Посилюється антигіпертензивний ефект. У разі необхідності слід контролювати артеріальний тиск та адаптувати дозу антигіпертензивних засобів.

При артеріальній гіпертензії, коли попередньо призначений діуретик міг спричинити недостатність води/електролітів, його необхідно відмінити перед початком лікування інгібітором АПФ (у таких випадках прийом діуретика може бути поновлено з часом) або необхідно призначити інгібітор АПФ у низькій дозі з поступовим її підвищенням.

При застійній серцевій недостатності на тлі прийому діуретика прийом інгібітора АПФ слід розпочинати з мінімальної дози, можливо, після зниження дози діуретика.

У будь-якому випадку необхідно контролювати функцію нирок (рівень креатиніну) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон)

У разі одночасного застосування еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу з низькими дозами інгібітора АПФ необхідно мати на увазі, що:

- у випадку недотримання рекомендацій щодо призначення даної комбінації існує ризик виникнення гіперкаліємії (можливо, летальної) під час лікування пацієнтів із серцевою недостатністю II-IV класу за NYHA та фракцією викиду < 40 %, які попередньо лікувалися інгібітором АПФ та петльовим діуретиком;
- перед призначенням такої комбінації слід упевнитися у відсутності гіперкаліємії та ниркової недостатності;
- рекомендовано проводити ретельний моніторинг каліємії та креатинінемії щотижнево під час першого місяця лікування та надалі щомісячно.

Рацекадотрил. Відомо, що лікування інгібіторами АПФ (наприклад периндоприлом) може спричинити розвиток ангіоневротичного набряку. Цей ризик може збільшуватися при одночасному застосуванні з рацекадотрилом (лікарським засобом, який використовується для лікування гострої діареї).

Інгібітори mTOR (наприклад сиролімус, еверолімус, темсиролімус). Пацієнти, які одночасно застосовують інгібітори mTOR, можуть належати до групи підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

НПЗЗ, включаючи ацетилсаліцилову кислоту ≥ 3 г/добу

Можливе послаблення антигіпертензивного ефекту під час одночасного застосування інгібіторів АПФ з НПЗЗ, такими як ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори ЦОГ-2, неселективні НПЗЗ. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗЗ може призвести до збільшення ризику погіршення функції нирок, у тому числі імовірності розвитку гострої ниркової недостатності, підвищення рівня калію у плазмі крові, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок в анамнезі. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, зокрема пацієнтам літнього віку. Пацієнтам слід відновити водний баланс, а також необхідно приділити увагу моніторингу функції нирок одразу після призначення комбінованої терапії та періодично надалі.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Одночасне застосування, що потребує уваги

Антигіпертензивні засоби та вазодилататори

Одночасне застосування антигіпертензивних засобів може підвищити гіпотензивний ефект периндоприлу. Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.

Гліптини (лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин, вільдагліптин)

У пацієнтів, яким призначено комбінацію гліптину та інгібітора АПФ, можливе підвищення ризику виникнення ангіоедеми внаслідок того, що гліптин знижує активність дипептилпептидази-IV (ДПП-IV).

Одночасне застосування деяких *анестетиків, трициклічних антидепресантів або антипсихотропних засобів* з інгібіторами АПФ може призвести до подальшого зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Діуретики

У пацієнтів, які приймають діуретики, та особливо у тих, у кого порушений водно-електролітний обмін, можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту знижується завдяки відміні діуретика, підвищенню об'єму циркулюючої крові або споживанню солі перед початком терапії периндоприлом. Лікування слід розпочинати з низьких доз та поступово їх збільшувати.

Симпатоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

Золото. Нітратоподібна реакція (симптоми: почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія) виникає рідко у пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори АПФ, включаючи периндоприл, та ін'єкційні препарати золота (натрію ауротіомалат).

Для амлодипіну

Вплив інших лікарських засобів на амлодипін

Інгібітори СYP3A4

Одночасне застосування амлодипіну та інгібіторів СYP3A4 потужної або помірної дії (інгібітори протеаз, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин чи кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значущого підвищення експозиції амлодипіну, що також може призвести до підвищення ризику виникнення артеріальної гіпотензії. Клінічне значення таких змін може бути більш вираженим у пацієнтів літнього віку. Може бути необхідним клінічне спостереження за станом пацієнта та підбір дози.

Не рекомендується одночасно застосовувати амлодипін та грейпфрути або грейпфрутовий сік, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність амлодипіну може підвищуватися, що передусім, призводить до посилення гіпотензивної дії.

Індуктори СYP3A4

При одночасному застосуванні відомих індукторів СYP3A4 плазмова концентрація амлодипіну може змінюватися. Отже, слід контролювати артеріальний тиск і враховувати регулювання дози як під час, так і після супутнього прийому ліків, особливо із сильними індукторами СYP3A4 (наприклад, рифампіцин, трава звіробою).

Дантролен (інфузії)

У тварин спостерігалися шлуночкові фібриляції з летальним наслідком та серцево-судинний колапс, що асоціювалися з гіперкаліємією, після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендовано уникати застосування блокувальних кальцієвих каналів, таких як амлодипін, схильним до злоякісної гіпертермії пацієнтам та при лікуванні злоякісної гіпертермії.

Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби

Гіпотензивний ефект амлодипіну потенціює гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних засобів.

Такролімус

Існує ризик підвищення рівня такролімусу в крові при одночасному застосуванні з амлодипіном, однак фармакокінетичний механізм такої взаємодії повністю не встановлено. Щоб уникнути токсичності такролімусу, при супутньому застосуванні амлодипіну потрібен регулярний моніторинг рівня такролімусу в крові та, у разі необхідності, – корекція дозування.

Циклоспорин

Досліджень взаємодії циклоспорину та амлодипіну при застосуванні здоровим добровольцям або в інших групах не проводили, за винятком застосування пацієнтам із трансплантованою ниркою, у яких

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

спостерігалось мінливе підвищення залишкової концентрації циклоспорину (в середньому на 0-40 %). Для пацієнтів із трансплантованою ниркою, які застосовують амлодипін, слід розглянути можливість моніторингу концентрацій циклоспорину та, у разі необхідності, зменшити дозу циклоспорину.

Симвастатин

Одночасне застосування багаторазових доз амлодипіну 10 мг та симвастатину в дозі 80 мг призводило до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із застосуванням лише симвастатину. Для пацієнтів, які застосовують амлодипін, дозу симвастатину слід обмежити до 20 мг на добу.

Клінічні дослідження взаємодії препарату показали, що амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину або варфарину.

Інгібітори механістичної мішені рапаміцину (mTOR)

Інгібітори mTOR, такі як сиролімус, темсіролімус та еверолімус, є субстратами CYP3A. Амлодипін - слабкий інгібітор CYP3A. При одночасному застосуванні з інгібіторами mTOR амлодипін може збільшувати експозицію інгібіторів mTOR.

Особливості застосування.

Усі застереження, пов'язані з кожним із компонентів препарату, стосуються препарату Амлесса.

Для периндоприлу

Особливі застереження

Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу (див. розділ «Побічні реакції»). Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках необхідно терміново відмінити препарат і встановити відповідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. В окремих випадках, коли набряк розповсюджується лише на обличчя та губи, стан пацієнта зазвичай покращується без лікування. Призначення антигістамінних препаратів може бути корисним для зменшення симптомів.

Ангіоневротичний набряк, пов'язаний із набряком гортані, може призвести до летального наслідку. У випадках, коли набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань, що спричиняє обструкцію дихальних шляхів, необхідне термінове проведення невідкладної терапії, яка може включати введення адреналіну та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів. Пацієнтам слід знаходитися під ретельним медичним наглядом до повного зникнення симптомів, що виникли, та стабілізації стану.

Пацієнти, які в анамнезі мали ангіоневротичний набряк, що не був пов'язаний із прийомом інгібітора АПФ, знаходяться у групі підвищеного ризику щодо виникнення ангіоневротичного набряку під час прийому інгібітора АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку у пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ. У таких пацієнтів спостерігався абдомінальний біль (з нудотою або блюванням чи без них); у деяких випадках не спостерігалось попереднього ангіоневротичного набряку обличчя та рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз інтестинального ангіоневротичного набряку був встановлений під час комп'ютерної томографії черевної порожнини або ультразвукового дослідження, або під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітора АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. Інтестинальний ангіоневротичний набряк необхідно виключити під час проведення диференційного діагнозу у пацієнтів з абдомінальним болем, які приймають інгібітори АПФ (див. розділ «Побічні реакції»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із комбінацією сакубітрин/валсартан протипоказано через підвищений ризик ангіоневротичного набряку. Лікування комбінацією сакубітрин/валсартан не слід розпочинати раніше, ніж через 36 годин після останньої дози периндоприлу. Лікування периндоприлом не слід розпочинати раніше, ніж через 36 годин після останньої дози комбінації сакубітрин/валсартан (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімусом, еверолімусом, темсіролімусом) та вілдагліптином може призвести до підвищеного ризику виникнення ангіоневротичного набряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або мовлення, з порушенням дихання або без нього) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). ~~З обережністю слід застосовувати при застосуванні рацекадотрилу, інгібіторів~~

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

mTOR (наприклад, сиролімум, еверолімум, темсиролімум) та віддагліптин у пацієнта, який вже приймає інгібітор АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ)

Рідко у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час проведення плазмаферезу ЛНЩ з використанням декстрансульфату можуть виникнути небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Розвитку анафілактоїдних реакцій можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припинити лікування інгібіторами АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час десенсибілізуючого лікування препаратами, що містять бджолину отруту, можуть виникати анафілактоїдні реакції. Цих реакцій можна уникнути при тимчасовому припиненні застосування інгібітора АПФ, але реакції можуть виникнути знову при необережному проведенні провокаційних проб.

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія

Серед пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам із колагенозами, під час терапії імуносупресорами, алопуринолом або прокаїнамідом або при поєднанні цих обтяжуючих факторів, особливо на тлі існуючого порушення функції нирок. Іноді у вищезазначених пацієнтів можуть розвиватися серйозні інфекції, які у поодиноких випадках не відповідають на інтенсивну антибіотикотерапію. Якщо периндоприл призначати таким пацієнтам, рекомендовано періодично контролювати кількість лейкоцитів крові, а пацієнти повинні знати, що необхідно сповіщати про будь-який прояв інфекційного захворювання (біль у горлі, пропасницю).

Реноваскулярна гіпертензія

У пацієнтів із двостороннім стенозом ниркової артерії або стенозом артерії до єдиної функціонуючої нирки при лікуванні інгібіторами АПФ існує підвищений ризик гіпотензії та ниркової недостатності, (див. розділ «Протипоказання»). Лікування діуретиками може бути сприятливим фактором. Втрата функції нирок може відбуватися лише при незначних змінах креатиніну в сироватці крові навіть у пацієнтів з одностороннім стенозом ниркової артерії.

Подвійна блокада системи ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС)

Є дані, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену збільшує ризик гіпотензії, гіперкаліємії та знижує функцію нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому подвійна блокада РААС шляхом комбінованого використання інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Якщо терапія подвійною блокадою вважається абсолютно необхідною, це має відбуватися лише під наглядом фахівця та за умови частого ретельного контролю функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску.

Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Первинний альдостеронізм

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не реагують на антигіпертензивні препарати, що діють через інгібування системи ренін-ангіотензину. Тому використовувати цей лікарський засіб не рекомендується.

Вагітність

Інгібітори АПФ не слід призначати для застосування вагітним. Пацієнткам, які планують вагітність, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування у період вагітності. Якщо вагітність встановлена, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити та, якщо це можливо, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Застереження при застосуванні

Стабільна ішемічна хвороба серця

Якщо протягом першого місяця лікування периндоприлом спостерігався епізод нестабільної стенокардії (будь-якої тяжкості), необхідно ретельно зважити співвідношення ризик/користь перед тим, як вирішувати питання про продовження терапії.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Артеріальна гіпотензія

Прийом інгібіторів АПФ може спричинити зниження артеріального тиску. Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігається рідше у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією та є більш вірогідною у пацієнтів з гіповолемією, які приймають діуретики, знаходяться на дієті з обмеженням кількості солі, у пацієнтів на діалізі, у пацієнтів з діареєю або блюванням або у пацієнтів з тяжкою ренінозалежною артеріальною гіпертензією (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). Симптоматична артеріальна гіпотензія є більш вірогідною у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю, із супутньою нирковою недостатністю або без неї. Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії найбільш вірогідне у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають великі дози петльових діуретиків, мають гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Для зниження ризику симптоматичної артеріальної гіпотензії на початку терапії та на етапі підбору доз пацієнтам необхідно знаходитися під ретельним наглядом лікаря (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Такі самі застереження існують для пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може спричинити виникнення інфаркту міокарда або інсульту.

При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтального положення та у разі необхідності ввести внутрішньовенно 0,9 % (9 мг/мл) розчин натрію хлориду. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого застосування препарату, який зазвичай можна застосовувати без будь-яких перешкод після відновлення об'єму крові та підвищення артеріального тиску.

У деяких пацієнтів із застійною серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском периндоприлу може спричинити додаткове зниження системного артеріального тиску. Цей ефект є передбачуваним і зазвичай не потребує відміни препарату. Якщо артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, може з'явитися необхідність зниження дози або відміни препарату.

Стеноз аортального та мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і інші інгібітори АПФ, периндоприлу слід призначати з обережністю пацієнтам зі стенозом мітрального клапана або обструкцією виходу з лівого шлуночка (аортальний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія).

Ниркова недостатність

У разі ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) початкову дозу периндоприлу слід призначати відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а далі – залежно від відповіді пацієнта на лікування. Моніторинг калію та креатиніну є звичайним стандартом для таких пацієнтів (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, що виникає на початку застосування інгібіторів АПФ, може призвести до порушення функції нирок, у деяких випадках – із виникненням гострої ниркової недостатності, яка зазвичай є оборотною.

У деяких пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки при застосуванні інгібіторів АПФ спостерігалось збільшення рівнів сечовини крові та креатиніну у сироватці крові, які зазвичай поверталися до норми після припинення лікування. Це особливо стосується пацієнтів із нирковою недостатністю. При наявності супутньої реноваскулярної гіпертензії ризик виникнення тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності підвищується. Лікування таких пацієнтів слід починати під ретельним наглядом лікаря, з маленьких доз та з обережною титрацією доз. З огляду на вищесказане, лікування діуретиками може сприяти виникненню артеріальної гіпотензії, тому їх потрібно відмінити та проводити моніторинг функції нирок у перші тижні лікування периндоприлом.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких до початку лікування не було виявлено реноваскулярних захворювань, розвивалося підвищення сечовини крові та креатиніну сироватки крові, зазвичай незначне та тимчасове, особливо коли периндоприлу терт-бутиламін призначали одночасно з діуретиком. Але це більш характерно для пацієнтів з уже існуючою нирковою недостатністю. Може стати необхідним зниження дози та/або відміна діуретика та/або периндоприлу.

Печінкова недостатність

Випадки, коли на тлі прийому інгібітора АПФ розвивається синдром, що починається з холестатичної жовтяниці та прогресує у швидкоплинний некроз печінки та іноді – летальний наслідок, виникають рідко. Механізм розвитку даного синдрому невідомий. Пацієнтам, у яких розвинулася жовтяниця або значне підвищення печінкових ферментів на тлі прийому інгібітора АПФ, необхідно припинити його

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

прийом та пройти відповідне медичне обстеження і отримати лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Расовий фактор

Інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, периндоприл менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові пацієнтів з артеріальною гіпертензією з популяції негроїдної раси.

Кашель

Повідомляли про виникнення кашлю на тлі терапії інгібіторами АПФ. За характеристиками кашель є непродуктивний, стійкий та припиняється після відміни препарату. Кашель, спричинений прийомом інгібіторів АПФ, потрібно враховувати під час проведення диференційного діагнозу кашлю.

Хірургічне втручання/анестезія

Периндоприл може блокувати вторинне утворення ангіотензину II у відповідь на компенсаторне вивільнення реніну у пацієнтів при хірургічному втручанні або під час проведення анестезії препаратами, що спричиняють артеріальну гіпотензію. Препарат слід відмінити за 1 день до хірургічного втручання. У разі виникнення артеріальної гіпотензії, якщо вважається, що вона спричинена зазначеним механізмом, стан хворого можна нормалізувати шляхом збільшення об'єму циркулюючої крові.

Калій у сироватці крові

Інгібітори АПФ можуть спричинити гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Ефект, як правило, незначний у пацієнтів із нормальною функцією нирок. Однак у пацієнтів з порушеннями функції нирок, віком від 70 років, з цукровим діабетом виникають інтеркурентні події, зокрема зневоднення, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз, та/або у пацієнтів, які приймають препарати калію (включаючи замінники солі), діуретики, що зберігають калій, або у пацієнтів прийом інших препаратів, пов'язаних зі збільшенням калію в сироватці крові (наприклад, гепарин, триметоприм або ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол), і особливо антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину, може спостерігатися гіперкаліємія. Гіперкаліємія може спричинити серйозні, іноді летальні аритмії. Калійзберігаючі діуретики і блокатори ангіотензинових рецепторів слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, а рівень калію у сироватці крові та функції нирок слід контролювати (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти, хворі на цукровий діабет

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які приймають пероральні цукрознижувальні засоби або отримують інсулін, необхідно ретельно контролювати рівень глікемії протягом першого місяця терапії інгібіторами АПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Для амлодипіну

Порушення функції печінки

$T_{1/2}$ амлодипіну, як і всіх антагоністів кальцію, збільшується у пацієнтів з порушеннями функції печінки. Тому застосовувати препарат таким хворим слід з обережністю, з ретельним моніторингом рівня печінкових ферментів.

Серцева недостатність

Пацієнти із серцевою недостатністю повинні застосовувати препарат з обережністю.

При застосуванні амлодипіну для лікування пацієнтів із серцевою недостатністю неішемічної етіології (III-IV клас за NYHA) у ході дослідження було відзначено зростання частоти випадків розвитку набряку легень, хоча значущої різниці у частоті погіршення серцевої недостатності порівняно з групою плацебо не спостерігалось (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Для препарату Амлесса

Застереження при застосуванні

Безпека та ефективність амлодипіну при гіпертонічному кризі не встановлені.

Застосування пацієнтам із серцевою недостатністю

До пацієнтів із серцевою недостатністю слід ставитися обережно.

У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні у пацієнтів із вираженою серцевою недостатністю (III та IV клас NYHA) повідомляли про частоту набряку легень у групі, яку лікували амлодипіном, вищу, ніж у групі плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»). Блокатори кальцієвих

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик майбутніх серцево-судинних подій та летальності.

Взаємодії

Одночасне застосування препарату Амлесса з препаратами літію, калійзберігаючими діуретиками або харчовими добавками, що містять калій, чи з дантроленом не рекомендується.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Інгібітори АПФ протипоказано застосовувати протягом вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Епідеміологічні висновки щодо ризику тератогенності після впливу інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності є неоднозначними; однак не можна виключати незначне підвищення ризику. Пацієток, які планують завагітніти, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування у період вагітності. Якщо вагітність встановлена, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити та, якщо це можливо, розпочати альтернативну терапію.

Відомо, що застосування інгібіторів АПФ під час II і III триместру вагітності може зумовити розвиток фетотоксичності (зниження функції нирок, олігогідрамніон, ретардацію окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркову недостатність, артеріальну гіпотензію, гіперкаліємію).

Якщо застосування інгібіторів АПФ відбулося у II триместрі вагітності, рекомендується провести ультразвукове дослідження функції нирок ембріона та черепа ембріона.

Немовлят, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно перевіряти на предмет артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Період годування груддю

Амлодипін проникає у грудне молоко людини. Частку материнської дози, яку отримує немовля, оцінювали міжквартильним діапазоном 3 – 7 %, максимум 15 %. Оскільки інформація щодо застосування препарату Амлесса під час годування груддю відсутня, препарат не рекомендується застосовувати у цей період. Перевагу слід надавати лікарським засобам, які мають кращі профілі безпеки під час годування груддю, особливо новонароджених або недоношених дітей.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

При керуванні автомобілем або роботі з різними механізмами потрібно враховувати можливість розвитку таких побічних реакцій препарату, як запаморочення або слабкість.

Спосіб застосування та дози.

Починати лікування з 1 таблетки на добу одноразово, яку бажано прийняти вранці перед вживанням їжі.

Таблетки не підлягають поділу. Діапазон дозування препарату дає змогу гнучко підібрати співвідношення компонентів залежно від клінічних потреб. Дозу слід підбирати індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням показання для застосування, перебігу захворювання та показників артеріального тиску.

Застосування фіксованої комбінації не підходить для початкової терапії.

Максимальна добова доза – 1 таблетка препарату Амлесса 8 мг/10 мг на добу.

Пацієнти з нирковою недостатністю та пацієнти літнього віку (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»)

Виведення периндоприлату уповільнюється у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з нирковою недостатністю. Тому під час лікування необхідно проводити частий контроль рівня креатиніну та калію. Препарат Амлесса можна призначати пацієнтам із КК ≥ 60 мл/хв. Препарат Амлесса протипоказаний пацієнтам із КК < 60 мл/хв у цій лікарській формі. Таким пацієнтам рекомендується індивідуальний підбір доз периндоприлу та амлодипіну.

Зміна концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелює зі ступенем тяжкості ниркової недостатності.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Пацієнти з печінковою недостатністю (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»)

Рекомендації щодо дозування для пацієнтів із легким та помірним порушенням функції печінки не встановлені, тому вибір дози повинен бути обережним і починатись із нижньої межі діапазону дозування (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»). Щоб знайти оптимальну початкову та підтримуючу дозу у пацієнтів із порушеннями роботи печінки, дозу слід індивідуально титрувати, використовуючи вільну комбінацію амлодипіну та периндоприлу. Фармакокінетику амлодипіну при важких порушеннях роботи печінки не вивчали. Застосування амлодипіну для пацієнтів із вираженою печінковою недостатністю слід починати з найменшої дози та повільно титрувати.

Діти.

Препарат не рекомендується призначати дітям (віком до 18 років) через відсутність досліджень з участю цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Інформація про передозування препарату Амлесса при застосуванні для лікування людей відсутня. Передозування (прийом великих доз) амлодипіну може призвести до надмірної периферичної вазодилатації та, як наслідок, – до значної та, можливо, тривалої системної артеріальної гіпотензії, у т. ч. з розвитком шоку аж до летального наслідку. Амлодипін не виводиться при гемодіалізі.

Лікування

Клінічно значуща артеріальна гіпотензія, спричинена передозуванням амлодипіну, потребує проведення активних заходів, спрямованих на підтримку функцій серцево-судинної системи, включаючи моніторинг показників роботи серця і легень, забезпечення положення хворого лежачи з піднятими нижніми кінцівками, контроль об'єму циркулюючої крові, діурезу.

Для відновлення тону судин і нормального рівня артеріального тиску показане призначення судинозвужувальних засобів. З метою усунення наслідків блокади кальцієвих каналів внутрішньовенно слід вводити глюконат кальцію.

У деяких випадках може виявитися корисним промивання шлунка.

Оскільки амлодипін значною мірою зв'язується з білками крові, то ефективність діалізу малоімовірна. Дані про передозування периндоприлу у людей обмежені. Симптомами передозування інгібіторів АПФ є артеріальна гіпотензія, шок, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, прискорене серцебиття, брадикардія, запаморочення, хвилювання, кашель. Лікування слід проводити шляхом внутрішньовенного введення фізіологічного розчину. При появі артеріальної гіпотензії пацієнту необхідно надати горизонтальне положення з низьким узголів'ям. Можна також застосувати ангіотензин II та/або катехоламіни для внутрішньовенного введення. Видалити периндоприл із системного кровообігу можна шляхом гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). Для усунення брадикардії, що не піддається лікуванню, розглядають питання щодо імплантації водія ритму. Необхідно постійно контролювати основні показники життєдіяльності, концентрацію електролітів та креатиніну в сироватці крові.

Побічні реакції.

Зазначені нижче побічні ефекти спостерігалися при лікуванні периндоприлом або амлодипіном окремо та зареєстровані відповідно до класифікації MedDRA за органами і системами та частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (частоту не можна оцінити на підставі наявних даних). У межах кожної групи за частотою побічні реакції зазначені у порядку зменшення проявів. Побічні явища бувають незначними і тимчасовими у більшості пацієнтів.

Клас системи органів	Небажані реакції	Частота	
		Амлодипін	Периндоприл
З боку крові та лімфатичної системи	Еозинофілія	-	нечасто*
	Лейкопенія/нейтропенія	дуже рідко	дуже рідко
	Агранулоцитоз або панцитопенія	-	дуже рідко
	Тромбоцитопенія	дуже рідко	дуже рідко

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

	Гемолітична анемія у пацієнтів із вродженою недостатністю ферменту G-6PDH	-	дуже рідко
	Зменшення рівня гемоглобіну і гематокриту	-	дуже рідко
З боку імунної системи	Алергічна реакція	дуже рідко	нечасто
З боку обміну речовин та метаболізму	Гіперглікемія	дуже рідко	-
	Збільшення маси тіла	нечасто	-
	Зменшення маси тіла	нечасто	-
	Гіпонатріємія	-	нечасто*
З боку психіки	Безсоння, депресія	нечасто	-
	Зміни настрою	нечасто	нечасто
	Порушення сну	-	нечасто
	Сплутаність свідомості	рідко	-
З боку нервової системи	Сонливість	часто	-
	Запаморочення	часто	часто
	Головний біль (головним чином на початку лікування)	часто	часто
	Тремор	нечасто	-
	Гіпестезія	нечасто	-
	Парестезія	нечасто	часто
	Гіпертонус		
	Периферична нейропатія	дуже рідко	-
	Дисгевзія, непритомність	нечасто	-
	Вертиго	-	часто
	Сплутаність свідомості	-	дуже рідко
З боку органів зору	Порушення зору	часто	часто
З боку органів слуху та рівноваги	Шум у вухах	нечасто	часто
З боку серця	Пальпітація	часто	нечасто*
	Тахікардія		нечасто*
	Синкопе	нечасто	-
	Ангінозні болі	рідко	-
	Стенокардія	-	дуже рідко
	Інфаркт міокарда, можливо, внаслідок вираженої артеріальної гіпотензії у хворих групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»)	дуже рідко	дуже рідко
	Аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію та фібриляцію передсердь)	нечасто	дуже рідко
З боку судин	Артеріальна гіпотензія (та ефекти, пов'язані з артеріальною гіпотензією)	нечасто	часто
	Припливи	часто	-
	Інсульт, можливо, внаслідок вираженої артеріальної гіпотензії у хворих групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»)	-	дуже рідко
	Васкуліт	дуже рідко	дуже рідко
	Синдром Рейно	-	невідомо
З боку дихальної системи	Задихка	часто	часто
	Риніт	нечасто	дуже рідко
	Кашель	нечасто	часто

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє



	Бронхоспазм	-	нечасто
	Біль за грудиною	-	рідко
	Еозинофільна пневмонія	-	дуже рідко
З боку травної системи	Гіперплазія ясен	дуже рідко	-
	Біль у животі, нудота	часто	часто
	Блювання	нечасто	часто
	Диспепсія	нечасто	часто
	Зміна ритму дефекації	часто	-
	Сухість у роті	нечасто	нечасто
	Зміни смаку	нечасто	-
	Діарея, запор	-	часто
	Панкреатит	дуже рідко	дуже рідко
	Гастрит	дуже рідко	-
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Гепатит, холестатична жовтяниця	дуже рідко	-
	Цитолітичний або холестатичний гепатит (див. розділ «Особливості застосування»)	-	дуже рідко
З боку шкіри і підшкірної тканини	Набряк Квінке	дуже рідко	-
	Ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»)	дуже рідко	нечасто
	Мультиформна еритема	дуже рідко	дуже рідко
	Алопеція	нечасто	-
	Пурпура	нечасто	-
	Зміна кольору шкіри	нечасто	-
	Підвищене потовиділення	нечасто	нечасто
	Свербіж	нечасто	часто
	Висипання	нечасто	часто
	Синдром Стівенса – Джонсона	дуже рідко	-
	Пемфігоїд	-	нечасто*
	Реакції фоточутливості	дуже рідко	-
	Гіпергідроз	-	нечасто
	Ексфолювативний дерматит, екзантема	дуже рідко	
	Кропив'янка	нечасто	
Токсичний епідермальний некроліз	невідомо	-	
З боку кістково-м'язового апарату та сполучної тканини	Артралгія, міалгія	нечасто	-
	Судоми м'язів	часто	часто
	Біль у спині	нечасто	-
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Порушення сечовипускання, ніктурія, підвищення частоти сечовипускання	нечасто	-
	Ниркова недостатність	-	нечасто
	Гостра ниркова недостатність	-	дуже рідко
З боку статевих органів і молочних залоз	Імпотенція	нечасто	нечасто
	Гінекомастія	нечасто	-
Загальні порушення та реакції у місці введення	Периферичний набряк	часто	-
	Набряк	дуже часто	
	Втомлюваність	часто	-
	Біль у грудях	нечасто	-
	Астенія	часто	часто
	Біль	нечасто	-
	Нездужання	нечасто	нечасто*

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

14

	Гіпертермія	-	нечасто*
Лабораторні показники	Підвищення рівня печінкових ферментів: АЛТ, АСТ (у більшості випадків пов'язані з холестазом)	дуже рідко	-
	Підвищення рівня білірубіну та печінкових ферментів	-	рідко
	Підвищення концентрації сечовини у крові та креатиніну у плазмі крові, гіперкаліємія, яка зникає після відміни препарату (див. розділ «Особливості застосування»)	-	частота невідома

*Частоту було розраховано за даними клінічних досліджень для побічних реакцій, які було виявлено на основі спонтанних повідомлень.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити безперервне спостереження співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я повинні подавати інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи та світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6, або по 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Текст узгоджено
16.09.2020