

Склад

діючі речовини: периндоприл, індапамід, амлодипін;

1 таблетка містить:

периндоприлу терт-бутиламін у 4 мг, що еквівалентно 3,338 мг периндоприлу; індапаміду 1,25 мг та амлодипіну бесилату 6,935 мг, що еквівалентно 5 мг амлодипіну;

або периндоприлу терт-бутиламін у 4 мг, що еквівалентно 3,338 мг периндоприлу; індапаміду 1,25 мг та амлодипіну бесилату 13,870 мг, що еквівалентно 10 мг амлодипіну;

або периндоприлу терт-бутиламін у 8 мг, що еквівалентно 6,676 мг периндоприлу; індапаміду 2,5 мг та амлодипіну бесилату 6,935 мг, що еквівалентно 5 мг амлодипіну;

або периндоприлу терт-бутиламін у 8 мг, що еквівалентно 6,676 мг периндоприлу; індапаміду 2,5 мг та амлодипіну бесилату 13,870 мг, що еквівалентно 10 мг амлодипіну;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; кросповідон; натрію гідрокарбонат; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

Лікарська форма

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група

Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Препарати, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори АПФ, комбінації. Інгібітори АПФ та інші комбінації. Периндоприл, амлодипін та індапамід.

Код АТХ C09B X01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Кордерія ТРІО – це комбінація трьох антигіпертензивних компонентів, механізми дії яких доповнюють один одного при контролюванні артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Периндоприл – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, індапамід – сульфонамідний діуретик, амлодипін – інгібітор потоку іонів кальцію, що належить до групи дигідропіридинів.

Фармакологічна дія препарату Кордерія ТРІО зумовлена властивостями кожного з компонентів окремо. Крім того, комбінація периндоприлу/індапаміду спричиняє адитивний синергізм антигіпертензивного ефекту двох компонентів.

Механізм дії. Периндоприл. Периндоприл – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (інгібітор АПФ), АПФ перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (судинозвужувальну субстанцію), додатково стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз та розпад брадикініну (вазодилаторної субстанції) до неактивних гептапептидів. Внаслідок інгібування АПФ відбувається зниження секреції альдостерону; підвищення активності реніну у плазмі крові без негативного впливу альдостерону; зменшення загального периферичного опору судин завдяки переважному впливу на судини м'язів та нирок, при цьому не спостерігається затримки води та солей або рефлекторної тахікардії, навіть у разі тривалого лікування.

Периндоприл знижує артеріальний тиск також у пацієнтів з нормальним та низьким рівнем реніну у плазмі крові.

Периндоприл діє через свій активний метаболіт периндоприлат. Інші метаболіти неактивні.

Периндоприл полегшує роботу серця внаслідок вазодилаторної дії на вени (можливо, через зміни у метаболізмі простагландинів), що зменшує переднавантаження на серце та через зниження загального опору периферичних судин зменшує постнавантаження на серце.

Дослідження, проведені з участю пацієнтів із серцевою недостатністю, довели, що застосування периндоприлу призводить до зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків; зниження загального опору периферичних судин; збільшення серцевого викиду та покращення серцевого індексу; збільшення регіонального кровообігу у м'язах.

Окрім того, значно покращуються показники результатів тестів із фізичним навантаженням.

Індапамід. Індапамід є сульфонамідним похідним з індоловим кільцем, фармакологічно спорідненим з групою тіазидних діуретиків. Індапамід інгібує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів у сечу та меншою мірою – екскрецію калію та магнію, збільшуючи таким чином діурез. Цей механізм забезпечує антигіпертензивну дію.

Амлодипін. Амлодипін є інгібітором потоку іонів кальцію, що належить до групи дигідропіридинів (блокатор повільних кальцієвих каналів або антагоніст іонів кальцію) та блокує трансмембранний потік іонів кальцію до клітин м'язів міокарда та гладких м'язів судин.

Фармакодинамічні ефекти. *Периндоприл/індапамід.* Комбінація периндоприлу/індапаміду знижує систолічний та діастолічний тиск у пацієнтів будь-якого віку з артеріальною гіпертензією, що знаходяться як у положенні лежачи, так і стоячи. Антигіпертензивна дія препарату є дозозалежною. У ході клінічних досліджень доведено, що одночасне призначення периндоприлу та індапаміду спричиняє синергічну антигіпертензивну дію порівняно з ефектом кожної складової препарату, які призначали як окремі препарати.

Периндоприл. Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при артеріальній гіпертензії будь-якого ступеня: легкій, помірній та тяжкій. Зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається як у положенні лежачи, так і стоячи. Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4–6 годин після прийому одноразової дози та зберігається більше 24 годин. Периндоприл має високий рівень остаточного блокування АПФ (приблизно 80 %) через 24 години після застосування.

У пацієнтів, які відповіли на лікування, нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця та зберігається без виникнення тахіфілаксії.

Припинення терапії не супроводжується ефектом відміни.

Периндоприл має судинорозширювальні властивості, відновлює еластичність великих артерій, коригує гістоморфометричні зміни у резистентності артерій та зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Внаслідок додавання у разі необхідності тіазидного діуретика розвивається додатковий синергізм.

Комбінація інгібітору АПФ та тіазидного діуретика знижує ризик виникнення гіпокаліємії, що може виникнути при призначенні діуретика як монотерапії.

Індапамід. Антигіпертензивна дія індапаміду, що застосовується як монотерапія, триває 24 години. Цей ефект проявляється у дозах, у яких діуретичні властивості є мінімальними.

Антигіпертензивна дія індапаміду пов'язана з покращенням еластичності артерій та зменшенням резистентності артеріол і загального периферичного опору судин.

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

При перевищенні рекомендованої дози антигіпертензивний ефект тiazидних та тiazидоподібних діуретиків досягає рівня плато, тоді як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування неефективне, не слід збільшувати дозу препарату.

Більше того, як показано у ході досліджень різної тривалості (короткої, середньої та довгої) з участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією, індапамід не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності) і не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

Амлодипін. Механізм антигіпертензивного ефекту амлодипіну зумовлений прямою релаксуючою дією на гладку мускулатуру судин. Точний механізм, за допомогою якого амлодипін зменшує прояви стенокардії, повністю не визначений, але відомо, що препарат сприяє зниженню загальної ішемії навантаження завдяки таким двом діям:

- амлодипін розширює периферичні артеріоли і таким чином знижує загальний периферичний опір (постнавантаження); оскільки частота серцевих скорочень не змінюється, зменшення навантаження на серце зменшує споживання енергії міокардом та його потребу у кисні;
- амлодипін частково сприяє розширенню головних коронарних артерій та артеріол як у незмінених, так і в ішемізованих зонах міокарда; така дилатація збільшує надходження кисню до міокарда у хворих на вазоспастичну стенокардію (стенокардія Принцметала або варіантна стенокардія).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією прийом амлодипіну один раз на добу забезпечує клінічно виражене зниження артеріального тиску протягом 24 годин як у положенні лежачи, так і стоячи. Завдяки повільному початку дії амлодипін не спричиняє гострої гіпотензії.

З призначенням амлодипіну не пов'язані негативні метаболічні прояви або зміни рівня ліпідів у плазмі крові, тому його можна застосовувати пацієнтам з астмою, цукровим діабетом та подагрою.

Фармакокінетика. Призначення периндоприлу/індапаміду та амлодипіну у фіксованій комбінації не змінює їхніх фармакокінетичних властивостей порівняно

з їх застосуванням як монопрепаратів.

Периндоприл. Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується, максимальна концентрація досягається через 1 годину (периндоприл є пролікарським засобом, а периндоприлат – активним метаболітом). Період напіввиведення периндоприлу з плазми крові становить 1 годину. До кровообігу потрапляє 27 % прийнятої дози периндоприлу у вигляді активного метаболіту периндоприлату. Крім активного периндоприлату, периндоприл утворює ще 5 неактивних метаболітів. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3–4 години.

Оскільки прийом їжі зменшує перетворення периндоприлу у периндоприлат, а отже, зменшується і його біодоступність, периндоприл рекомендується приймати перорально у одноразовій добовій дозі вранці перед їдою. 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 ангіотензинперетворювальним ферментом, і є дозозалежним. Периндоприлат виводиться із сечею, період остаточного напіввиведення незв'язаної фракції 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. Пацієнтам з нирковою недостатністю слід адаптувати дозу залежно від ступеня порушення функції нирок (кліренсу креатиніну).

Діалізний кліренс периндоприлату становить 70 мл/хв.

Фармакокінетика периндоприлу змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс основної молекули знижується вдвічі. Однак кількість периндоприлату, що утворюється, не зменшується. Отже, таким хворим не потрібно коригувати дозу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Індапамід. Індапамід швидко та повністю всмоктується у травному тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину після перорального прийому. Зв'язування з протеїнами плазми крові – 79 %. Період напіввиведення становить від 14 до 24 годин (у середньому 18 годин). Повторний прийом не спричиняє кумуляції.

Індапамід виводиться головним чином із сечею (70 % дози) та фекаліями (22 %) у вигляді неактивних метаболітів. У пацієнтів з нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

Амлодипін. При застосуванні у терапевтичних дозах перорально амлодипін добре всмоктується і досягає максимальної концентрації у крові через 6–12 годин після прийому. Абсолютна біодоступність становить від 64 до 80 %. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що близько 97,5 % циркулюючого в крові амлодипіну зв'язується з білками плазми крові. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну. Період напіввиведення амлодипіну із плазми крові становить приблизно 35–50 годин, що дає змогу призначати препарат один раз на добу. Амлодипін головним чином метаболізується у печінці з утворенням неактивних метаболітів, 60 % метаболітів виводиться із сечею, а 10 % – у незміненому вигляді.

Час досягнення максимальної концентрації амлодипіну у плазмі крові в осіб літнього віку та молодших пацієнтів є однаковим. У пацієнтів літнього віку відзначається тенденція до зниження кліренсу амлодипіну, що призводить до збільшення показника AUC і періоду напіввиведення. Підвищення показника AUC та часу напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю відповідало віковим особливостям досліджуваних пацієнтів.

Існує дуже обмежена кількість клінічних даних щодо призначення амлодипіну пацієнтам із порушенням функції печінки. У пацієнтів із печінковою недостатністю кліренс амлодипіну знижується, це призводить до подовження періоду напіввиведення та підвищення показника AUC приблизно на 40–60 %.

Показання

Кордерія ТРІО показаний для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, яким необхідно лікування периндоприлом, індапамідом та амлодипіном у дозах, наявних у фіксованій комбінації.

Протипоказання

- Перебування на гемодіалізі;
- нелікована декомпенсована серцева недостатність;
- порушення функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв);
- порушення функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну нижче 60 мл/хв) (стосовно препарату Кордерія ТРІО, що містить комбінацію діючих речовин у дозах 8 мг/2,5 мг/5 мг або 8 мг/2,5 мг/10 мг);
- підвищена чутливість до діючих речовин, інших сульфонамідних препаратів, похідних дигідропіридину, будь-якого іншого інгібітору АПФ або до будь-яких допоміжних речовин;

- вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ (див. розділ «Особливості застосування»);
- уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- печінкова енцефалопатія;
- тяжке порушення функції печінки;
- гіпокаліємія;
- тяжка артеріальна гіпотензія;
- шок, включаючи кардіогенний шок;
- обструкція виходу з лівого шлуночка (наприклад стеноз аорти тяжкого ступеня);
- серцева недостатність із нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда;
- одночасне застосування з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, у разі наявності у пацієнта цукрового діабету або ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- одночасне застосування з сакубітрілом/валсартаном. Застосування препарату Кордерія ТРІО не можна розпочинати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/валсартану (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

м

Особливості щодо застосування

Усі вказані нижче застереження для кожного компонента препарату стосуються також фіксованої комбінації Кордерія ТРІО.

Літій. Одночасне застосування літію та комбінації периндоприлу/індапаміду зазвичай не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими

засобами та інші види взаємодій»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Існують дані, що одночасний прийом інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому застосування подвійної блокади РААС внаслідок прийому комбінації інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо лікування з одночасним застосуванням двох блокаторів РААС вважається абсолютно необхідним, воно може відбуватися тільки під наглядом спеціаліста та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Калійзберігаючі препарати, харчові добавки, що містять калій, або замінники солі з калієм. Одночасне застосування периндоприлу з калійзберігаючими препаратами або харчовими добавками, що містять калій, або замінниками солі з калієм зазвичай не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія. У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії, агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок за відсутності факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозами, під час терапії імуносупресорами, алопуринолом, прокаїнамідом або при поєднанні цих факторів, особливо якщо є порушення функції нирок. У деякого з таких пацієнтів відзначався розвиток серйозних інфекційних захворювань, в декількох випадках – резистентних до інтенсивної антибіотикотерапії. У разі призначення периндоприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Окрім того, пацієнтів слід проінформувати про необхідність повідомляти свого лікаря про будь-який прояв інфекційного захворювання (наприклад біль у горлі, підвищення температури тіла) (див. розділ «Побічні реакції»).

Реноваскулярна гіпертензія. У пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки під час лікування інгібіторами АПФ підвищується ризик виникнення артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності (див. розділ «Протипоказання»). Застосування діуретиків може бути сприятливим фактором. Зниження функції нирок може проявлятися лише незначними змінами рівня креатиніну у сироватці крові навіть у пацієнтів з

однобічним стенозом ниркової артерії.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк. Під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, повідомляли про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. Це може статися будь-коли під час лікування.

У таких випадках необхідно терміново припинити прийом периндоприлу та встановити необхідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. У разі розповсюдження набряку лише у зоні обличчя та губ стан пацієнта зазвичай покращується без терапії, а для послаблення симптомів може бути корисним призначення антигістамінних препаратів.

Ангіоневротичний набряк, що супроводжується набряком гортані, може призвести до летального наслідку. Якщо набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань з імовірністю виникнення обструкції дихальних шляхів, терміново необхідна невідкладна терапія, яка може включати підшкірне введення розчину епінефрину 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів.

Повідомлялося, що в осіб негроїдної раси інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку порівняно з пацієнтами інших рас.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не був пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ, мають підвищений ризик його виникнення під час прийому інгібіторів АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

У пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ траплялися рідкісні випадки виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку. У таких пацієнтів з'являвся абдомінальний біль (з нудотою та блюванням або без них); у деяких випадках попереднього ангіоневротичного набряку обличчя не спостерігалось, а рівень С-1 естерази був у межах норми. Діагноз інтестинального ангіоневротичного набряку було встановлено під час комп'ютерної томографії, ультразвукового дослідження або хірургічного втручання. Після відміни інгібітору АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. При проведенні диференційної діагностики абдомінального болю, що виникає у пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, необхідно враховувати ймовірність виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку.

Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»).

Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. У разі припинення лікування сакубітрилом/валсартаном терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад рацекадотрилом), інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вілдагліптином) може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад набряку дихальних шляхів або язика, з порушенням функції дихання або без) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід з обережністю розпочинати лікування рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вілдагліптином) пацієнтам, які вже застосовують інгібітори АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізувальної терапії. Повідомляли про поодинокі випадки виникнення тривалих анафілактоїдних реакцій, що загрожували життю, у пацієнтів під час прийому інгібіторів АПФ у ході десенсибілізувального лікування препаратами, які містять отруту комах (бджіл, ос). Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з алергією після проведення десенсибілізації та уникати їх призначення в ході імунотерапії засобами, що містять отруйні речовини тваринного походження.

Проте у пацієнтів, які потребують призначення як інгібіторів АПФ, так і десенсибілізувальної терапії, таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення застосування інгібітору АПФ щонайменше за 24 години до проведення десенсибілізації.

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ). Зрідка у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час проведення плазмаферезу ЛНЩ з використанням декстрансульфату, виникали небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Розвитку останніх можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припиняти лікування інгібітором АПФ.

Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі. Повідомляли про випадки виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час перебування на гемодіалізі з використанням високопроточних поліакрилових мембран (наприклад AN 69[®]). Таким пацієнтам слід застосовувати інший тип

діалізних мембран або призначати інший клас антигіпертензивних препаратів.

Первинний альдостеронізм. Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не відповідають на лікування антигіпертензивними лікарськими засобами, які діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензинової системи. Тому таким пацієнтам застосовувати даний препарат не рекомендується.

Вагітність. Інгібітори АПФ не слід призначати у період вагітності. Якщо продовження лікування інгібіторами АПФ вважається обов'язковим, пацієнток, які планують вагітність, необхідно перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, що мають підтверджені дані щодо безпеки при застосуванні у період вагітності. Якщо було діагностовано вагітність, лікування інгібітором АПФ слід негайно припинити та у разі необхідності замінити іншим альтернативним лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Печінкова енцефалопатія. У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидних та тіазидоподібних діуретиків, особливо у разі дисбалансу електролітів, може спричинити виникнення печінкової енцефалопатії, яка може прогресувати до коми. У такому випадку застосування діуретиків слід негайно припинити.

Фотосенсибілізація. Повідомляли про випадки реакцій фотосенсибілізації у пацієнтів, які приймали тіазидні та тіазидоподібні діуретики (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення таких реакцій лікування діуретиками рекомендовано припинити. За необхідності відновлення прийому діуретиків слід захистити вразливі ділянки від сонця або джерел штучного ультрафіолету.

Функція нирок. Пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Пацієнтам з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) протипоказана терапія препаратом Кордерія ТРІО, що містить комбінацію периндоприлу/індапаміду в дозах 8 мг/2,5 мг (тобто Кордерія ТРІО 8 мг/2,5 мг/5 мг та 8 мг/2,5 мг/10 мг). Якщо у деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без наявних ознак ураження нирок результати лабораторних досліджень крові демонструють ознаки функціональної ниркової недостатності, лікування препаратом необхідно припинити; можливе відновлення лікування у меншій дозі або лише однією з його складових. Таким пацієнтам необхідно проводити частий контроль калію та креатиніну: через 2 тижні від початку лікування та згодом кожні два місяці у період терапевтичної стабілізації. Випадки виникнення ниркової недостатності спостерігалися переважно у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або порушенням функції нирок, включаючи стеноз ниркової артерії.

Цю комбінацію не рекомендується застосовувати пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки.

Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (у разі серцевої недостатності, дефіциту води та електролітів тощо): значна стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи спостерігалася переважно у зв'язку з периндоприлом під час чітко вираженого дефіциту води та електролітів (сувора безсольова дієта або тривале лікування діуретиками), у пацієнтів з початково низьким артеріальним тиском, у разі стенозу ниркових артерій, застійної серцевої недостатності або у пацієнтів з цирозом печінки з набряками та асцитом.

Блокування цієї системи інгібітором АПФ, особливо під час першого прийому та протягом перших двох тижнів лікування, може спричинити різке зниження артеріального тиску та/або підвищення рівня креатиніну у плазмі крові, що демонструє наявність функціональної ниркової недостатності. Іноді це може мати гострий початок та дуже рідко з'являтися будь-коли. У таких випадках лікування слід розпочинати з більш низької дози з поступовим її підвищенням. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями значне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики демонструють найбільшу ефективність, якщо немає порушень функції нирок або порушення є незначними (рівень креатиніну приблизно нижче 25 мг/л, тобто 220 μ моль/л, у дорослих).

У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну плазми крові має відповідати віку, масі тіла та статі. Гіповолемія, спричинена втратою води та натрію внаслідок прийому діуретиків на початку лікування, призводить до зниження гломерулярної фільтрації. Внаслідок цього можливе підвищення рівня сечовини та креатиніну у крові. Така транзиторна функціональна ниркова недостатність не має негативних наслідків у пацієнтів з нормальною функцією нирок, але може посилити раніше існуюче порушення функції нирок.

Пацієнтам із нирковою недостатністю можна застосовувати амлодипін у звичайних дозах. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушень функцій нирок.

Дослідження застосування фіксованої комбінації Кордерія ТРІО пацієнтам з нирковою дисфункцією не проводили. Для пацієнтів з порушенням функції нирок дозування фіксованої комбінації Кордерія ТРІО має відповідати окремо підібраним дозам монокомпонентів.

Гіпотензія, дефіцит води та електролітів. Існує ризик раптового зниження артеріального тиску у пацієнтів з існуючим дефіцитом натрію (зокрема у пацієнтів зі стенозом ниркових артерій). Тому необхідний систематичний мониторінг щодо клінічних ознак дефіциту води та електролітів, що може виникнути на тлі інтеркурентного блювання або діареї. У таких пацієнтів необхідно регулярно контролювати рівень електролітів у сироватці крові.

При виникненні вираженої гіпотензії може бути потрібне внутрішньовенне введення ізотонічного розчину хлориду натрію. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого прийому препарату. Після відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) та нормалізації артеріального тиску лікування може бути розпочате з нижчої дози або одним із компонентів препарату.

Спочатку зниження концентрації натрію може бути безсимптомним, тому дуже важливо регулярно проводити лабораторний моніторинг цього показника. Більш частий контроль необхідний для пацієнтів літнього віку та пацієнтів із цирозом печінки (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»).

Будь-яке лікування діуретиками може спричинити гіпонатріємію, іноді з дуже серйозними наслідками. Гіпонатріємія у поєднанні з гіповолемією може призвести до дегідратації та ортостатичної артеріальної гіпотензії. Супутня втрата іонів хлору може призвести до вторинного компенсаторного метаболічного алкалозу; частота та вираженість цього ефекту незначні.

Рівень калію. Лікування комбінацією індапаміду з периндоприлом та амлодипіном не виключає імовірності виникнення гіпокаліємії, зокрема у пацієнтів із цукровим діабетом або нирковою недостатністю. Як і при застосуванні будь-якого антигіпертензивного препарату разом із діуретиком, слід регулярно проводити моніторинг рівня калію плазми крові.

У деяких пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, відзначалося підвищення концентрації калію у плазмі крові. Інгібітори АПФ можуть спричиняти гіперкаліємію, оскільки пригнічують вивільнення альдостерону. У пацієнтів з нормальною функцією нирок цей ефект зазвичай незначний. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік понад 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, триамтерену або амілориду), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм; прийом інших препаратів, які спричиняють підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад гепарину, ко-тримоксазолу, також відомого як триметоприм/сульфаметоксазол), і особливо антагоністів альдостерону або

блокаторів рецепторів ангіотензину. Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм також може призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозних, іноді летальних аритмій. Пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ, слід з обережністю застосовувати калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину, а також слід проводити моніторинг рівня калію у сироватці крові та моніторинг функції нирок. Якщо одночасний прийом периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доцільним, їх слід застосовувати з обережністю, часто контролюючи рівень калію у сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Зниження рівня калію при гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Гіпокаліємія може спричинити м'язові розлади. Повідомляли про виявлення випадків рабдоміолізу, переважно з супутньою тяжкою гіпокаліємією. Необхідно запобігати ризику виникнення зниженого рівня калію ($< 3,4$ ммоль/л) у пацієнтів з високим ступенем ризику (пацієнти літнього віку та/або пацієнти, які недостатньо харчуються, незалежно від того, приймають вони багато медикаментів чи ні, пацієнти з цирозом печінки, що супроводжується набряками та асцитом, пацієнти з ішемічною хворобою серця та пацієнти з серцевою недостатністю). У разі виникнення гіпокаліємії підвищуються кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик виникнення порушень ритму. Пацієнти, які мають подовжений інтервал QT вродженого або ятрогенного генезу, також належать до групи ризику. Гіпокаліємія, як і брадикардія, можуть сприяти розвитку тяжких порушень серцевого ритму, в тому числі пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», яка може бути летальною.

У всіх цих випадках необхідний більш частий контроль рівня калію у сироватці крові. Перше визначення цього показника слід зробити протягом першого тижня лікування.

У разі зниження рівня калію у сироватці крові необхідна його корекція. Гіпокаліємія, виявлена у зв'язку з низькою концентрацією магнію в сироватці крові, може бути рефрактерною до лікування, якщо не проводиться корекція рівня магнію в сироватці крові.

Рівень кальцію. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію із сечею та призводити до незначного та тимчасового підвищення рівня кальцію у плазмі крові. Значно підвищені рівні кальцію можуть бути наслідком попередньо не діагностованого гіперпаратиреоїдизму. У таких

випадках лікування слід припинити до обстеження функції паратиреоїдних залоз (див. розділ «Побічні реакції»).

Магній у плазмі крові. Було показано, що тiazиди та споріднені діуретики, включаючи індапамід, збільшують екскрецію магнію з сечею, що може спричинити гіпомагніємію (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Реноваскулярна гіпертензія. Лікуванням реноваскулярної гіпертензії є реваскуляризація. Однак для пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією, які чекають на операцію, або у разі неможливості такої операції можуть бути корисними інгібітори АПФ.

Якщо Кордерія ТРІО призначений пацієнтам з діагностованим стенозом ниркової артерії або підозрою на нього, терапію необхідно розпочинати в умовах стаціонару з низьких доз, та контролюючи функцію нирок та рівень калію. У деяких пацієнтів спостерігався розвиток функціональної ниркової недостатності, яка була оборотною після відміни лікування.

Кашель. Повідомляли про виникнення сухого кашлю на тлі лікування інгібіторами АПФ. Цей кашель є тривалим і припиняється після відміни препарату. При виникненні цього симптому слід брати до уваги ятрогенну етіологію кашлю. Якщо призначенню інгібітору АПФ все ще надається перевага, то можна розглянути питання про продовження терапії.

Атеросклероз. Ризик виникнення гіпотензії є у всіх пацієнтів, але з особливою обережністю слід призначати периндоприл пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з недостатністю церебрального кровообігу. У таких випадках лікування слід починати з низької дози.

Гіпертонічний криз. Безпеку та ефективність застосування амлодипіну пацієнтам у стані гіпертонічного кризу не вивчали.

Серцева недостатність/серцева недостатність тяжкого ступеня. Пацієнтам із серцевою недостатністю амлодипін слід призначати з обережністю. У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні з участю пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (III, IV клас за функціональною класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів хронічної серцевої недостатності – NYHA) частота випадків розвитку ангіоневротичного набряку легень при застосуванні амлодипіну була вищою порівняно із плацебо. Блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, необхідно призначати з обережністю пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, тому що вони підвищують ризик виникнення кардіоваскулярних подій та летального наслідку.

У пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (IV ступінь) лікування необхідно розпочинати під наглядом лікаря зі зниженої початкової дози. Лікування β-блокаторами у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коронарною недостатністю не слід припиняти: інгібітор АПФ додають до β-блокатора.

Стеноз аортального або мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія. Необхідно з обережністю призначати інгібітори АПФ пацієнтам з обструкцією виходу з лівого шлуночка.

Пацієнти з цукровим діабетом. У пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом (через тенденцію до спонтанного підвищення рівня калію) лікування слід розпочинати під медичним наглядом зі зниженої початкової дози.

У хворих на цукровий діабет, які приймають пероральні цукрознижувальні засоби або отримують інсулін, слід ретельно контролювати рівень глюкози у крові, особливо протягом першого місяця терапії інгібітором АПФ.

У хворих на цукровий діабет важливо контролювати рівень глюкози у крові, зокрема коли рівень калію знижений.

Расові особливості. Периндоприл, як і інші інгібітори АПФ, ймовірно, менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією, ніж у пацієнтів інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові цих пацієнтів.

Хірургічне втручання/анестезія. Інгібітори АПФ можуть спричиняти гіпотензію при проведенні анестезії, особливо під час застосування анестетика, який призводить до зниження артеріального тиску. Тому при лікуванні інгібіторами АПФ тривалої дії, такими як периндоприл, препарат рекомендовано по можливості відмінити за одну добу до хірургічного втручання.

Порушення функції печінки. Рідко прийом інгібіторів АПФ пов'язаний із синдромом, який розпочинається з холестатичної жовтяниці та розвивається у швидкоплинний некроз печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм виникнення цього синдрому невідомий. Пацієнтам, у яких на тлі прийому інгібітору АПФ розвивається жовтяниця або відбувається значне підвищення рівня печінкових ензимів, слід припинити прийом інгібітору АПФ та провести відповідне медичне обстеження і лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів із порушенням функції печінки спостерігаються подовжений період напіввиведення амлодипіну та більш високе значення AUC; рекомендацій щодо дозування немає. Лікування амлодипіном необхідно розпочинати з найнижчих доз, дотримуючись обережності на початку терапії та під час підвищення доз. Пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня можуть бути потрібні

поступовий підбір доз та ретельний моніторинг.

Дослідження застосування фіксованої комбінації Кордерія ТРІО пацієнтам з дисфункцією печінки не проводилися. Оскільки відомо про ефект окремих компонентів фіксованої комбінації Кордерія ТРІО, препарат протипоказаний пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня та має застосовуватися з обережністю при порушеннях функції печінки легкого та помірною ступеня.

Сечова кислота. У пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти може спостерігатися тенденція до збільшення кількості нападів подагри.

Пацієнти літнього віку. Перед початком лікування слід перевірити функцію нирок та рівень калію. Для зниження ризику виникнення раптової гіпотензії, особливо за наявності дефіциту води або електролітів, початкову дозу потрібно коригувати залежно від відповіді артеріального тиску на лікування. Підвищувати дози пацієнтам літнього віку слід з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та розділ «Фармакокінетика»).

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія (короткозорість) та вторинна закритокутова глаукома. Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонамідів можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в очі і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарського засобу. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно застосовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Спортсмени. Спортсменам слід звернути увагу на те, що цей лікарський засіб містить діючу речовину, яка може давати позитивний результат аналізу антидопінгового тесту.

Допоміжні речовини. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Кордерія ТРІО протипоказаний у період вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Периндоприл. Застосування інгібіторів АПФ протипоказане у період вагітності. Епідеміологічні дані щодо ризику виникнення тератогенного ефекту внаслідок прийому інгібіторів АПФ під час I триместру вагітності неостаточні, тому незначного підвищення ризику не можна виключати. Лікарський засіб протипоказаний вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо продовження лікування інгібіторами АПФ вважається обов'язковим, пацієнток, які планують вагітність, необхідно перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, що мають підтверджені дані щодо безпеки при застосуванні у період вагітності. Якщо під час лікування інгібітором АПФ підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим альтернативним лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Відомо, що прийом інгібіторів АПФ під час II та III триместрів вагітності призводить до фетотоксичності (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення формування кісткової тканини черепа) та неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо жінка приймала інгібітори АПФ з II триместру вагітності, дитині рекомендовано провести ультразвукове дослідження функції нирок та кісток черепа. За новонародженими, чиї матері у період вагітності приймали інгібітори АПФ, слід ретельно спостерігати для своєчасного вивлення і корекції артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Індапамід. Дані щодо застосування індапаміду у період вагітності обмежені (менше 300 випадків). При тривалому застосуванні тiazидного діуретика під час III триместру вагітності ймовірно зниження об'єму циркулюючої крові та матково-плацентарного кровонаповнення, що може спричинити фетоплацентарну ішемію і затримку розвитку плода. Крім того, зрідка у новонароджених спостерігалися гіпоглікемія та тромбоцитопенія. Дослідження на тваринах не виявили прямого або непрямого токсичного впливу на репродуктивну функцію.

Амлодипін. Безпеку застосування амлодипіну для вагітних жінок не встановлено. У дослідженнях на тваринах токсичний вплив на репродуктивну функцію виявлений під час введення високих доз.

Годування груддю. Кордерія ТРІО не рекомендований під час годування груддю.

Периндоприл. Застосування периндоприлу у період годування груддю не рекомендоване у зв'язку з відсутністю даних. Зокрема, у період годування груддю новонародженого або недоношеного немовляти слід призначити альтернативне лікування з підтвердженим профілем безпеки протягом годування

груддю.

Індапамід. Наявної інформації щодо проникнення індапаміду/метаболітів у грудне молоко недостатньо. Можуть розвинутися гіперчутливість до похідних сульфонамідів та гіпокаліємія. Ризик для новонароджених/немовлят не може бути виключений.

Індапамід належить до тіазидоподібних діуретиків, застосування яких під час годування груддю асоціювалося зі зменшенням та пригніченням лактації.

Амлодипін. Амлодипін проникає у грудне молоко. Частка вихідної дози, прийнятої матір'ю, яку отримує немовля, оцінювалася як міжквартильний розмах 3–7 % з максимумом 15 %. Вплив амлодипіну на немовлят невідомий.

Фертильність. *Периндоприл та індапамід.* Дослідження репродуктивної токсичності не виявили впливу на фертильність самок та самців тварин. Впливу на фертильність людини не очікується.

Амлодипін. Повідомлялося про оборотні біохімічні зміни у головці сперматозоїда у деяких пацієнтів, які лікувалися блокаторами кальцієвих каналів. Клінічних даних щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність недостатньо. Відомо, що при проведенні дослідження на тваринах було виявлено негативний вплив препарату на фертильність самців.

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

Дослідження щодо впливу препарату Кордерія ТРІО на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами не проводилися.

Периндоприл та індапамід не впливають на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Але у деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску.

Амлодипін може проявляти незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Можливе порушення реакції у разі виникнення у пацієнта запаморочення, головного болю, слабкості, стомлюваності або нудоти. Внаслідок цього може погіршитися здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими автоматизованими системами. Рекомендовано бути обережними, особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози

Для перорального застосування.

1 таблетка препарату Кордерія ТРІО на добу одноразово, бажано вранці перед їжею.

Застосування фіксованої комбінації не передбачене для початкової терапії.

У разі необхідності дозу фіксованої комбінації Кордерія ТРІО можна змінити або може бути рекомендований індивідуальний підбір доз окремо за кожним компонентом.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

При нирковій недостатності тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Пацієнтам з нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну – 30–60 мл/хв) призначення препарату Кордерія ТРІО у дозах 8 мг/2,5 мг/5 мг та 8 мг/2,5 мг/10 мг протипоказане. Звичайне медичне спостереження має включати частий контроль рівня креатиніну та калію крові.

Пацієнти літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід враховувати, що виведення периндоприлату у пацієнтів літнього віку знижується (див. розділ «Фармакокінетика»). Призначення препарату Кордерія ТРІО пацієнтам літнього віку можливе з урахуванням функції нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки лікування препаратом Кордерія ТРІО протипоказане. Кордерія ТРІО слід призначати з обережністю пацієнтам з легким та помірним порушенням функції печінки у зв'язку з відсутністю рекомендацій щодо дозування амлодипіну.

Діти.

Дані щодо безпеки та ефективності призначення препарату Трипліксам дітям відсутні, тому його не слід застосовувати цієї вікової групі.

Передозування

Дані щодо передозування препарату Кордерія ТРІО відсутні.

Для комбінації периндоприл/індапамід найчастішою небажаною реакцією у разі передозування є артеріальна гіпотензія, яка іноді може супроводжуватися нудотою, блюванням, судомами, запамороченням, сонливістю, сплутаністю свідомості, олігурією, яка може прогресувати до анурії (внаслідок гіповолемії). Можуть виникати порушення водно-електролітного балансу (зниження рівня натрію та калію у сироватці крові).

Заходи першої допомоги включають швидке виведення препарату з організму: промивання шлунка та/або призначення активованого вугілля, а потім відновлення водно-електролітного балансу в умовах стаціонару, доки ці показники не повернуться у межі норми.

У разі виникнення значної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтального положення з низьким узголів'ям. За необхідності вводити ізотонічний розчин натрію хлориду внутрішньовенно або використовувати будь-який інший спосіб відновлення об'єму крові.

Периндоприлат, активна форма периндоприлу, може бути видалений з організму за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Дані щодо свідомого передозування амлодипіном у людей обмежені.

З огляду на наявні дані можна припустити, що прийом дуже великих доз призведе до надмірної периферичної вазодилатації та рефлекторної тахікардії. Повідомляли про виражену, імовірно, тривалу системну гіпотензію та шок з летальним наслідком.

Рідко повідомляли про некардіогенний набряк легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відтермінованим початком (через 24-48 годин після застосування) і потребувати штучної вентиляції легень. Ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду можуть бути провокативними факторами.

Клінічно виражена гіпотензія, спричинена передозуванням амлодипіну, потребує активної кардіоваскулярної допомоги, зокрема частого контролю функції серця та респіраторної функції, надання пацієнту горизонтального положення з припіднятими нижніми кінцівками, а також моніторингу об'єму циркулюючої крові та сечовиділення.

Призначення вазоконстриктора може бути корисним для відновлення тону судин та артеріального тиску, якщо відсутні протипоказання. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може допомогти усунути наслідки блокади

кальцієвих каналів.

У деяких випадках промивання шлунка є доцільним. Дослідження з участю здорових добровольців продемонструвало, що внаслідок застосування активованого вугілля через 2 години після прийому 10 мг амлодипіну знижується швидкість абсорбції амлодипіну в організмі. Оскільки амлодипін має високий рівень зв'язування з білками крові, гемодіаліз визнаний неефективним.

Побічні ефекти

Найчастішими частими побічними реакціями, які спостерігалися під час застосування периндоприлу, індапаміду та амлодипіну окремо, є: гіпокаліємія, запаморочення, головний біль, парестезії, сонливість, дисгевзія, порушення зору, диплопія, дзвін у вухах, вертиго, пальпітація, припливи, артеріальна гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми), кашель, задишка, розлади з боку шлунково-кишкового тракту (біль у животі, запор, діарея, диспепсія, нудота, блювання, зміна ритму дефекації), свербіж, шкірні висипання, макулопапульозний висип, спазми м'язів, набряк щиколоток, астенія, набряк та втома.

Під час лікування периндоприлом, індапамідом або амлодипіном спостерігалися нижчезазначені побічні реакції, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не може бути визначена за наявною інформацією).

Інфекції та інвазії. Риніт: периндоприл – дуже рідко, амлодипін – нечасто.

З боку ендокринної системи. Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ): периндоприл – рідко.

З боку кровоносної та лімфатичної систем. Еозинофілія: периндоприл – нечасто*; агранулоцитоз: периндоприл та індапамід – дуже рідко; апластична анемія: індапамід – дуже рідко; панцитопенія: периндоприл – дуже рідко; лейкопенія: периндоприл, індапамід, амлодипін – дуже рідко; нейтропенія: периндоприл – дуже рідко; гемолітична анемія: периндоприл, індапамід – дуже рідко; тромбоцитопенія: периндоприл, індапамід, амлодипін – дуже рідко.

З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості: амлодипін – дуже рідко, індапамід – нечасто.

З боку метаболізму та обміну речовин. Гіпокаліємія: індапамід – часто, гіпоглікемія: периндоприл – нечасто*; гіперкаліємія, яка зникає після відміни препарату: периндоприл – нечасто*; гіпонатріємія: периндоприл – нечасто*, індапамід – нечасто; гіпохлоремія: індапамід – рідко; гіпомагніємія: індапамід –

рідко; гіперглікемія: *амлодипін* – дуже рідко; гіперкальціємія: *індапамід* – дуже рідко.

З боку психіки. Безсоння: *амлодипін* – нечасто; зміни настрою (включаючи тривожність): *амлодипін, периндоприл* – нечасто; депресія: *амлодипін* – нечасто, *периндоприл* – нечасто*; порушення сну: *периндоприл* – нечасто; сплутаність свідомості: *периндоприл* – дуже рідко, *амлодипін* – рідко.

З боку нервової системи. Запаморочення: *периндоприл та амлодипін* – часто; головний біль: *периндоприл та амлодипін* – часто, *індапамід* – рідко; парестезія: *периндоприл* – часто, *індапамід* – рідко, *амлодипін* – нечасто; сонливість: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – часто; гіпестезія: *амлодипін* – нечасто; дистевзія: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; тремор: *амлодипін* – нечасто; непритомність: *периндоприл* – нечасто*, *індапамід* – частота невідома, *амлодипін* – нечасто;

гіпертонія: *амлодипін* – дуже рідко; периферична нейропатія: *амлодипін* – дуже рідко; екстрапірамідні розлади (екстрапірамідний синдром): *амлодипін* – частота невідома; інсульт, потенційно внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ступеня ризику: *периндоприл* – дуже рідко; у разі печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії: *індапамід* – частота невідома.

З боку органів зору. Порушення зору: *периндоприл та амлодипін* – часто, *індапамід* – частота невідома; гостра закритокутова глаукома: *індапамід* – частота невідома; хоріоїдальний випіт: *індапамід* – частота невідома; диплопія: *амлодипін* – часто; міопія: *індапамід* – частота невідома; нечіткість зору: *індапамід* – частота невідома.

З боку органів слуху та лабіринту вуха. Дзвін у вухах: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; вертиго: *периндоприл* – часто, *індапамід* – рідко.

З боку серця. Пальпітація: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – часто; тахікардія: *периндоприл* – нечасто*; стенокардія: *периндоприл* – дуже рідко; аритмія (в тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь): *периндоприл та індапамід* – дуже рідко, *амлодипін* – нечасто; інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з високим ступенем ризику: *периндоприл та амлодипін* – дуже рідко; пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes), яка може бути потенційно летальною: *індапамід* – частота невідома.

З боку судинної системи. Припливи: *амлодипін* – часто, *периндоприл* – рідко*; гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми): *периндоприл* – часто, *індапамід* – дуже

рідко, амлодипін – нечасто; васкуліт: периндоприл – нечасто*, амлодипін – дуже рідко; феномен Рейно: периндоприл – частота невідома.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Кашель: периндоприл – часто, амлодипін – нечасто; задишка: периндоприл та амлодипін – часто; бронхоспазм: периндоприл – нечасто; еозинофільна пневмонія: периндоприл – дуже рідко.

З боку травної системи. Абдомінальний біль: периндоприл та амлодипін – часто; запор: периндоприл та амлодипін – часто, індапамід – рідко; діарея: периндоприл та амлодипін – часто; диспепсія: периндоприл та амлодипін – часто; нудота: периндоприл та амлодипін – часто, індапамід – рідко; блювання: периндоприл – часто, індапамід та амлодипін – нечасто; сухість у роті: периндоприл та амлодипін – нечасто, індапамід – рідко; зміна ритму дефекації: амлодипін – часто; гіперплазія ясен: амлодипін – дуже рідко; панкреатит: периндоприл, індапамід та амлодипін – дуже рідко; гастрит: амлодипін – дуже рідко.

З боку гепатобіліарної системи. Гепатит: периндоприл та амлодипін – дуже рідко, індапамід – частота невідома; жовтяниця: амлодипін – дуже рідко; порушення функції печінки: індапамід – дуже рідко.

З боку шкіри та підшкірної тканини. Свербіж: периндоприл – часто, амлодипін – нечасто; висип: периндоприл – часто, амлодипін – нечасто; макулопапульозні висипання: індапамід – часто; кропив'янка: периндоприл та амлодипін – нечасто, індапамід – дуже рідко; ангіоневротичний набряк: периндоприл – нечасто, індапамід та амлодипін – дуже рідко; алопеція: амлодипін – нечасто; пурпура: індапамід та амлодипін – нечасто; знебарвлення шкіри: амлодипін – нечасто; гіпергідроз: периндоприл та амлодипін – нечасто; екзантема: амлодипін – нечасто; реакція фотосенсибілізації: периндоприл – нечасто*, індапамід – частота невідома, амлодипін – дуже рідко; посилення симптомів псоріазу: периндоприл – рідко; пемфігоїд: периндоприл – нечасто*; мультиформна еритема: периндоприл та амлодипін – дуже рідко; синдром Стівенса-Джонсона: індапамід та амлодипін – дуже рідко; ексфоліативний дерматит: амлодипін – дуже рідко; токсичний епідермальний некроліз: індапамід – дуже рідко, амлодипін – частота невідома; набряк Квінке: амлодипін – дуже рідко.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини. Спазми у м'язах: периндоприл та амлодипін – часто, індапамід – частота невідома; набряк щиколоток: амлодипін – часто; артралгія: периндоприл – нечасто*, амлодипін – нечасто; м'язова слабкість: індапамід – частота невідома; міалгія: периндоприл – нечасто*, індапамід – частота невідома, амлодипін – нечасто; рабдоміоліз: індапамід – частота невідома; біль у спині: амлодипін – нечасто; можливе

посилення прояву наявного системного червоного вовчака: *індапамід* – частота невідома.

З боку нирок та системи сечовиділення. Порушення сечовипускання: *амлодипін* – нечасто; ніктурія: *амлодипін* – нечасто; полакіурія: *амлодипін* – нечасто; анурія/олігурія: *периндоприл* – рідко*; гостра ниркова недостатність: *периндоприл* – рідко; ниркова недостатність: *периндоприл* – нечасто, *індапамід* – дуже рідко.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз. Еректильна дисфункція: *периндоприл* та *амлодипін* – нечасто, *індапамід* – нечасто; гінекомастія: *амлодипін* – нечасто.

Загальні розлади. Астенія: *периндоприл* та *амлодипін* – часто; підвищена втомлюваність: *індапамід* – рідко, *амлодипін* – часто; набряк: *амлодипін* – дуже часто; біль у грудній клітці: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – нечасто; біль: *амлодипін* – нечасто; нездужання: *периндоприл* – нечасто*, *амлодипін* – нечасто; периферичні набряки: *периндоприл* – нечасто*; гіпертермія: *периндоприл* – нечасто*.

Дослідження. Збільшення маси тіла: *амлодипін* – нечасто; зменшення маси тіла: *амлодипін* – нечасто; підвищення рівня сечовини в крові: *периндоприл* – нечасто*; підвищення рівня креатиніну в крові: *периндоприл* – нечасто*; підвищення рівня білірубіну у крові: *периндоприл* – рідко; підвищення рівня печінкових ферментів: *периндоприл* – рідко, *індапамід* – частота невідома, *амлодипін* – дуже рідко; зниження рівня гемоглобіну та гематокриту: *периндоприл* – дуже рідко; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі: *індапамід* – частота невідома; підвищення рівня глюкози крові: *індапамід* – частота невідома; підвищення рівня сечової кислоти в крові: *індапамід* – частота невідома.

Ушкодження, отруєння та ускладнення при прийомі. Падіння: *периндоприл* – нечасто*.

**Частота побічних реакцій, виявлених за допомогою спонтанних повідомлень, розрахована за даними клінічних досліджень.*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу

через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:
<https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у пачці з картону.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»