Состав

действующие вещества: perindopril/amlodipine;

1 таблетка содержит: периндоприла трет-бутиламина 8 мг (что соответствует 6,676 мг периндоприла) и амлодипина бесилата 13,870 мг (что соответствует 10 мг амлодипина);

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный гидрофобный, магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.
Основные физико-химические свойства: таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибиторы АПФ, комбинации. Ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов. Периндоприл и амлодипин. Код АТХ С09В В04.

Фармакодинамика

Периндоприл
Периндоприл – ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензинпревращающий фермент (АПФ).
Преобразовательный фермент или киназа - это экзопептидаза, которая делает возможным превращение ангиотензина I в сосудосуживающий ангиотензин II, а также вызывает распад вазодилататора брадикинина до неактивного гептапептида. Ингибирование АПФ приводит к уменьшению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что повышает активность ренина в плазме крови (за счет угнетения отрицательной обратной связи на высвобождение ренина) и снижает секрецию альдостерона. Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, ингибирование АПФ также приводит к повышению активности циркулирующей и местной каликреинкининовой системы (и таким образом, также приводит к активации системы простагландинов). Этот механизм действия приводит к снижению артериального давления ингибиторами АПФ и частично отвечает за появление некоторых побочных эффектов (например, кашель).
Периндоприл действует через свой активный метаболит - периндоприлат. Другие же метаболиты не демонстрируют активности в ингибировании АПФ в

экспериментальных условиях.
Артериальная гипертензия
Периндоприл эффективно снижает артериальное давление при всех степенях артериальной гипертензии - легкой, умеренной и тяжелой. Снижение систолического и диастолического артериального давления наблюдается как в положении лежа, так и в положении стоя.
Периндоприл уменьшает сопротивление периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления. В результате увеличивается периферический кровоток без влияния на частоту сердечных сокращений.Как правило, увеличивается и почечный кровоток, в то время как скорость клубочковой фильтрации обычно не меняется. Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4-6 часов после однократного приема и сохраняется не менее 24 часов: соотношение T/P (пик/корыто – максимальная эффективность/минимальная эффективность в течение суток) периндоприла составляет 87–100 %. Артериальное давление снижается быстро. У пациентов, ответивших на лечение, нормализация артериального давления происходит в течение месяца и сохраняется без возникновения тахифилаксии. В случае отмены периндоприла эффекта отмены не возникает. Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка. Клинические исследования доказали, что периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами. Он улучшает эластичность крупных артерий и уменьшает соотношение толщины стенки к просвету сосуда для малых артерий.
Предотвращение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с доказанной стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).
EUROPA — это международное мультицентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое клиническое исследование, которое длилось 4 года. 12218 взрослых пациентов были рандомизированы на группы: 6110 пациентов принимали 8 мг периндоприла тертбутиламина (что эквивалентно периндоприлу аргинину 10 мг) и 6108 пациентов принимали плацебо. В исследовании принимали участие пациенты с подтвержденной ИБС и без клинически подтвержденной сердечной недостаточности. В общем 90 % пациентов перенесли в анамнезе инфаркт миокарда и/или операцию по реваскуляризации. Большинство пациентов в исследовании получало периндоприл в дополнение к стандартной терапии: дезагрегантами, гиполипидемическими лекарственными средствами и β-блокаторами. Главными критериями оценки эффективности была комбинированная точка: сердечно-сосудистая летальность, нелетальный инфаркт миокарда и/или остановка сердца с последующим успешным запуском. Результатом терапии периндоприлом тертбутиламином в дозе 8 мг (эквивалентно периндоприлу аргинину 10 мг) 1 раз в сутки стало достоверное абсолютное уменьшение показателя первичной конечной точки исследования на 1,9 % (уменьшение относительного риска на 20

%, 95 % CI [9,4; 28,6] - p <0,001).

Амлодипин

Амлодипин является ингибитором потока ионов кальция, относится к группе дигидропиридинов (блокатор медленных кальциевых каналов или антагонист ионов кальция) и блокирует трансмембранный поток ионов кальция в клетки гладких мышц миокарда и сосудов.

Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкую мускулатуру сосудов. Точный механизм, с помощью которого амлодипин уменьшает проявления стенокардии, полностью не определен, но амлодипин уменьшает общую ишемию нагрузки благодаря таким действиям:

- Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку). Поскольку частота сердечных сокращений не изменяется, снижение нагрузки на сердце уменьшает потребление энергии миокардом и его потребность в кислороде.
- Амлодипин также частично способствует расширению главных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда. Такая дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у больных вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина 1 раз в сутки обеспечивает клинически выраженное снижение артериального давления в течение 24 часов как в положении лежа, так и в положении стоя. Благодаря медленному началу действия амлодипин не вызывает острой гипотензии. У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз в сутки увеличивает общее время физической нагрузки, время до возникновения приступа стенокардии и увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST на 1 мм, снижает частоту приступов стенокардии и потребность в применении нитроглицерина. С приемом амлодипина не связаны любые негативные метаболические проявления или изменения уровня липидов в плазме крови, поэтому его можно применять пациентам с астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Пациенты с ИБС

Эффективность амлодипина в предотвращении клинических событий у пациентов с ИБС была оценена в независимом мультицентровом

рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 1997 пациентов – сравнение амлодипина с эналаприлом относительно ограничения случаев тромбоза (CAMELOT). В течение 2 лет 663 пациента принимали амлодипин в дозе 5–10 мг, 673 пациента принимали эналаприл в дозе 10–20 мг и 655 пациентов принимали плацебо в дополнение к стандартной терапии статинами, β-блокаторами, диуретиками и ацетилсалициловой кислотой. Основные результаты по эффективности приведены в Таблице 1. Результаты свидетельствуют о том, что лечение амлодипином было связано с меньшим количеством случаев госпитализации по поводу стенокардии и операций реваскуляризации у пациентов с ИБС.

Таблица 1.
Количество случаев значительныхклинических результатов в исследовании CAMELOT

Частота кардиоваскулярных событий, количество (%)				Амлодипин vs плацебо	
Результаты	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Относительный риск (95 % Cl)	p значение
Первичная конечная точка Нежелательные кардиоваскулярные события.	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,0)	0,69 (0,54-0,88)	0,003

Отдельные составляющие					
Коронарная реваскуляризация.					
Госпитализация по поводу стенокардии.	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Нелетальный инфаркт миокарда.	51 (17,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Инсульт или транзиторная ишемическая атака.	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Кардиоваскулярная летальность.	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности.	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Остановка сердца с последующим запуском.	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Впервые виявленные заболевания периферических	0	4 (0,6)	1 (0,1)	–	0,04
	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,5-13,4)	0,24

Применение пациентам с сердечной недостаточностью
Исследования гемодинамики и клинические исследования с контролем нагрузки с участием пациентов с сердечной недостаточностью (функциональный класс II-IV по NYHA) показали, что амлодипин не приводил к клиническому ухудшению по результатам показателей переносимости физических нагрузок, фракцией выброса левого желудочка и клинической симптоматикой.

Целью плацебо-контролируемого исследования PRAISE было оценить влияние амлодипина на пациентов с сердечной недостаточностью (функциональный класс III−IV по NYHA), которые принимали дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ. Исследование показало, что применение амлодипина не приводило к повышению риска летальности или повышению риска заболеваемости/летальности, связанных с сердечной недостаточностью. PRAISE2 − долгосрочное плацебо-контролируемое исследование. Цель исследования − оценить влияние амлодипина на пациентов с сердечной недостаточностью функциональный класс III−IV по NYHA, без клинических симптомов или объективных данных, подтверждающих или существующих в основе ишемической болезни. Пациенты, которые принимали участие в исследовании, длительное время принимали ингибиторы АПФ, препараты наперстянки и диуретики. Исследование показало, что амлодипин не влияет на общую кардиоваскулярную летальность. В рамках исследования прием амлодипина ассоциировался с повышением количества сообщений об отеке легких.

Свойства, общие для периндоприла и амлодипина
Исследование ASCOT-BLPA (Anglo-Scandinavian Cardiac outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm) по изучению заболеваемости и летальности, было проведено с участием 19257 пациентов от 40 до 79 лет с артериальной гипертензией и имели не менее 3 из нижепредставленных кардиоваскулярных факторов риска: гипертрофия левого желудочка (обнаружена по данным ЭКГ или эхокардиографии), другие отклонения, обнаруженные на ЭКГ, сахарный диабет II типа, заболевания периферических артерий, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, мужской пол, возраст от 55 лет, микроальбуминурия или протеинурия, курение, соотношение уровня общего холестерина плазмы к холестерину липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) 6 и более, семейный анамнез раннего возникновения ИБС. Основной целью исследования было оценить и сравнить долговременные эффекты двух режимов

длительной антигипертензивной терапии на комбинированную конечную точку – нелетальный инфаркт миокарда (включая немой инфаркт миокарда) и летальные осложнения ИБС, а именно − амлодипина в комбинации с периндоприлом, который прилагался при необходимости снижения давления по сравнению с терапией атенололом в сочетании с диуретиком бендрофлуметиазидом, который прилагался в случае необходимости снижения давления. В конце исследования большинство пациентов (78 %, 14974 из 19242) получала минимум два антигипертензивных средства и лишь 15 % (1401 из 9634) и 9 % (857 из 9608) получали монотерапию амлодипином и атенололом соответственно. Исследование было досрочно остановлено в среднем через 5,5 лет наблюдений по решению совета по мониторингу данных по безопасности (Data Safety Monitoring Board − DSMB), поскольку наблюдалась значительно высшая летальность в группе, где применялась терапия на основе атенолола, по сравнению с группой с применением амлодипина. По результатам исследования отмечалось недостоверное снижение первичной конечной точки, состоящее из нелетального инфаркта миокарда (включая бессимптомный инфаркт миокарда) и летальных осложнений ИБС на 10 % в группе пациентов, получавших комбинацию амлодипин/периндоприл, по сравнению с группой атенолол/бендрофлуметиазид. Однако наблюдалось достоверное снижение всех показателей вторичных конечных точек (за исключением летальной и нелетальной сердечной недостаточности) в группе пациентов, получавших амлодипин/периндоприл.

Таблица 2.
Конечные точки:

Вторичные конечные точки	Снижение относительного риска	95 % CI	p
Нелетальный инфаркт миокарда (кроме безсимптомного) + летальная ИБС.	13 %	0,76-1,00	0,0458
Общая коронарная конечная точка.	13 %	0,79-0,96	0,007

Коронарные события и вмешательства.	16 %	0,79-0,96	<0,0001
Летальность со всех причин.	11 %	0,81-0,99	0,0247
Сердечно-сосудистая летальность.	24 %	0,65-0,90	0,0010
Летальный и нелетальный инсульт.	23 %	0,66-0,89	0,0003
Летальная и нелетальная сердечная недостаточность.	16 %	0,66-1,05	0,1257

Фармакокинетика

Скорость и степень всасывания периндоприла и амлодипина как монопрепаратов, так и в составе фиксированной комбинации ПЕРИНДОПРЕС® А достоверно не отличаются.

Периндоприл
После перорального приема периндоприл быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 часа. Период преобразования периндоприла в плазме крови составляет 1 час.
Периндоприл является пролекарством. 27 % от общего количества принятого периндоприла достигает кровотока в виде активного метаболита − периндоприлата. Кроме активного метаболита, периндоприлата, лекарственное средство образует 5 метаболитов, которые являются неактивными.
Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3−4 часа после приема.
Прием пищи уменьшает преобразование периндоприла в периндоприлат, следовательно, уменьшается его биодоступность, поэтому суточную дозу периндоприла аргинина рекомендуется принимать однократно утром перед едой.
Отмечается линейная зависимость между дозой периндоприла и его концентрацией в плазме крови. Объем распределения несвязанного

периндоприлата составляет примерно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы крови составляет 20 %, главным образом с АПФ, но этот показатель является дозозависимым.
Периндоприлат выводится с мочой. Период окончательного полувыведения несвязанной фракции составляет примерно 17 часов. Стадия равновесной концентрации в плазме крови достигается через 4 дня от начала лечения.
Вывод периндоприлата замедляется у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью (см. раздел «Особенности применения»). Поэтому обычное медицинское наблюдение будет включать частый мониторинг уровня креатинина и калия.
Диализный клиренс периндоприлата − 70 мл/мин.
Кинетика периндоприла изменяется у больных циррозом печени: печеночный клиренс периндоприла уменьшается вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата не уменьшается. Следовательно, таким больным не нужно корректировать дозу (см. раздел «Особенности применения»).

Амлодипин
После перорального приема терапевтических доз амлодипина он хорошо всасывается и достигает максимальной концентрации в крови через 6-12 часов после приема. Абсолютная биодоступность составляет от 64 до 80 %. Объем распределения составляет примерно 21 л/кг. Исследования in vitro показали, что примерно 97,5 % циркулирующего в крови амлодипина связывается с белками плазмы крови.
Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.
Период полувыведения из плазмы крови составляет примерно 35−50 часов, что позволяет назначать лекарственное средство 1 раз в сутки.
Амлодипин главным образом метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. 60 % метаболитов выводится с мочой и 10 % − в неизмененном виде.
Применение у пациентов пожилого возраста: время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови у людей пожилого возраста и молодых пациентов одинаково.
У пациентов пожилого возраста отмечается тенденция к снижению клиренса амлодипина и, соответственно, увеличение площади под фармакокинетической кривой концентрация-время (AUC) и периода полувыведения. Повышение AUC и времени полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовало возрастным особенностям исследуемых пациентов.
Применение пациентам с нарушениями функции печени: существует очень ограниченное количество клинических данных относительно назначения

амлодипина пациентам с нарушениями функции печени. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижается, это приводит к увеличению периода полувыведения и повышению показателя AUC примерно на 40−60 %.

Показания

Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (если необходимо лечение периндоприлом и амлодипином).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к периндоприлу (или к любым другим ингибиторам АПФ), к амлодипину (или к производным дигидропиридина) или к другим вспомогательным веществам лекарственного средства;
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ;
- врожденный или идиопатический ангионевротический отек;
- тяжелая артериальная гипотензия;
- шок, включая кардиогенный шок;
- обструкция выхода из левого желудочка (например, стеноз аорты тяжелой степени);
- сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда с нестабильной гемодинамикой;
- беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- одновременное применение с препаратами, которые содержат действующее вещество алискирен, пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м2) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- одновременное применение с сакубитрилом/валсартаном (см. разделы «Особенности применения» и ««Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- экстракорпоральные методы лечения, которые приводят к контакту крови с негативно заряженными поверхностями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел «Особенности применения»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Взаимодействия, связанные с периндоприлом
Данные клинических исследований свидетельствуют, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном ассоциируется с более высокой частотой побочных реакций, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением одного препарата, влияющего на РААС (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).
Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию. Некоторые лекарственные средства или терапевтические классы лекарственных средств могут вызвать гиперкалиемию, а именно: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарин, иммуносупрессоры, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм и фиксированная комбинация из сульфаметоксазолом (ко-тримоксазол). Одновременный прием указанных лекарственных средств повышает риск возникновения гиперкалиемии.
Одновременное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
Алискирен. У больных сахарным диабетом или пациентов с нарушениями функции почек риск возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек и кардиоваскулярной заболеваемости и летальности повышается.
Экстракорпоральные методы лечения. Экстракорпоральные методы лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием определенных мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например, полиакрилонитриловых) и аферез липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата, из-за повышенного риска развития анафилактоидных реакций тяжелой степени (см. раздел «Противопоказания»). В случае необходимости проведения такого лечения следует рассмотреть возможность использования диализной мембраны другого типа или применения другого класса антигипертензивных лекарственных средств.
Сакубитрил/валсартан. Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку одновременное ингибирование неприлизина и АПФ может привести к повышению риска развития ангионевротического отека. Начинать применение сакубитрила/валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана

(см. разделы «Притоипоказання» и «Особенности применения»).
Не рекомендуется одновременное применение (см. раздел «Особенности применения»)
Алискирен. В любых других пациентов, как и у больных сахарным диабетом или пациентов с нарушениями функции почек, риск возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек и кардиоваскулярной заболеваемости и летальности повышается.
По опубликованным данным известно, что у пациентов с установленным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина сопровождалось повышением частоты возникновения артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшением функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией препаратами, влияющими на РААС.
Двойная блокада (то есть комбинация ингибитора АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II) может быть применена в индивидуальных случаях с тщательным контролем функции почек, уровня калия и артериального давления.
Эстрамустин. Существует риск увеличения частоты возникновения побочных реакций, таких как ангионевротический отек (ангиоэдема).
Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). У пациентов, которые одновременно применяют ко-тримоксазол, возможно повышение риска развития гиперкалиемии (см. раздел «Особенности применения»).
Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид), соли калия. Возникновение гиперкалиемии (возможно, летальной), особенно у пациентов с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемической эффект).
Указанные препараты не рекомендованы для одновременного применения с периндоприлом (см. раздел «Особенности применения»). Однако, если одновременное назначение этих веществ необходимо, их следует применять с осторожностью и проводить частый контроль калия плазмы крови. О применении спиронолактона при сердечной недостаточности см. раздел «Препараты, одновременное назначение с которыми требует особого внимания».
Литий. Одновременный прием лития и ингибиторов АПФ не рекомендуется из-за возможности возникновения обратимого увеличения концентрации лития в сыворотке крови и, соответственно, повышения его токсичности (тяжелой нейротоксичности). Однако, если необходимость такой комбинации является обоснованной, рекомендуется контролировать концентрацию лития в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

Лекарственные средства, одновременное назначение с которыми требует особого внимания

Эпидемиологические исследования предполагают, что одновременное применение ингибиторов АПФ и сахароснижающих средств (инсулин, пероральные сахароснижающие средства) может привести к усилению сахароснижающего эффекта с риском развития гипогликемии. Чаще всего этот феномен может возникать в первые недели комбинированного лечения и в случае почечной недостаточности.
Диуретики. У пациентов, принимающих диуретики, и особенно у тех, у кого нарушен водно-электролитный баланс, возможно чрезмерное снижение артериального давления после начала лечения ингибиторами АПФ. Вероятность развития гипотензивного эффекта снижается в случае отмены диуретика, повышения объема циркулирующей крови или потребления соли до начала терапии периндоприлом, которую следует начинать с низких доз с постепенным повышением. При артериальной гипертензии, когда предварительно назначенный диуретик мог вызвать недостаточность воды/электролитов, его необходимо отменить перед началом лечения ингибитором АПФ (в таких случаях прием диуретика может быть возобновлен со временем) или назначить ингибитор АПФ в низкой дозе с постепенным ее повышением. При застойной сердечной недостаточности на фоне приема диуретика прием ингибитора АПФ следует начинать с минимальной дозы, возможно, после снижения дозы диуретика. В любом случае необходимо контролировать функцию почек (уровень креатинина) в течение первых недель лечения ингибитором АПФ.
Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон). Особого внимания требует одновременное применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 до 50 мг в сутки с низкими дозами ингибитора АПФ. В случае несоблюдения рекомендаций по назначению такой комбинации существует риск возникновения гиперкалиемии (возможно, летальной) при лечении пациентов с сердечной недостаточностью II-IV класса по NYHA и фракцией выброса <40 %, которые ранее лечились ингибиторами АПФ и петлевым диуретиком. Перед назначением такой комбинации следует удостовериться в отсутствии гиперкалиемии и нарушения функции почек. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг калиемии и креатининемии еженедельно во время первого месяца лечения и ежемесячно в дальнейшем.
Рацекадотрил. Известно, что лечение ингибиторами АПФ (например, периндоприлом) может вызвать развитие ангионевротического отека. Этот риск может увеличиваться при одновременном применении с рацекадотрилом (лекарственное средство, которое применяется для лечения острой диареи).
Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус). Пациенты, одновременно принимающие ингибиторы mTOR, могут принадлежать к группе повышенного риска развития ангионевротического отека (см. раздел «Особенности применения»).
НПВС, в том числе ацетилсалициловая кислота (≥3 г в сутки). Возможно

ослабление антигипертензивного эффекта при одновременном применении ингибиторов АПФ с НПВС, такими как ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы ЦОГ-2, неселективные НПВС. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может привести к повышению риска ухудшения функции почек, в том числе вероятности развития острой почечной недостаточности, повышению уровня калия в плазме крови, особенно у пациентов с нарушениями функции почек в анамнезе. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, в частности пациентам пожилого возраста. Пациентам необходимо восстановить водный баланс и контролировать функцию почек в начале лечения такой комбинацией и периодически в течение лечения.
Препараты, одновременное назначение с которыми требует внимания
Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вильдаглиптин): у пациентов, которым назначена комбинация глиптина и ингибитора АПФ повышается риск возникновения ангиоэдемы вследствие того, что глиптин снижает активность дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV).
Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивное действие ингибиторов АПФ.
Золото. При одновременном применении ингибиторов АПФ, включая периндоприл, и инъекционных препаратов золота (натрия ауротиомалат) редко могут возникать реакции, подобные тем, что возникают при применении нитратов (покраснение лица, приливы, тошнота, рвота и артериальная гипотензия).

Взаимодействия, связанные с амлодипином

Не рекомендуется одновременное применение
Дантролен (инфузия). В экспериментальных исследованиях после применения верапамила и дантролена внутривенно наблюдались фибрилляция желудочков сердца с летальным исходом и кардиоваскулярный коллапс в сочетании с гиперкалиемией. Учитывая возможность возникновения гиперкалиемии, рекомендуется избегать одновременного назначения антагонистов кальция, таких как амлодипин, пациентам со злокачественной гипертермией и пациентам, у которых предполагается наличие злокачественной гипертермии.
Препараты, одновременное применение с которыми требует особой осторожности
Индукторы CYP3A4. При одновременном применении с известными индукторами CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может изменяться. Поэтому во время и после одновременного применения с индукторами CYP3A4 следует контролировать артериальное давление и проводить коррекцию дозы, в частности с индукторами сильного действия CYP3A4 (например, рифампицин,

зверобой (hypericum perforatum)).
Ингибиторы CYP3A4. Одновременное применение амлодипина с высокоактивными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторами протеаз, азольными противогрибковыми средствами, макролидами, такими как эритромицин или кларитромицин, верапамилом или дилтиаземом) может вызвать повышение концентрации амлодипина. Клиническое проявление вышеупомянутых фармакокинетических изменений может быть более выраженным у пациентов пожилого возраста. В таких случаях необходимо проводить клинический мониторинг и корректировать дозу. Существует повышенный риск возникновения гипотензии у пациентов, принимающих кларитромицин в комбинации с амлодипином. Таким пациентам рекомендуется тщательное наблюдение.

Препараты, одновременное назначение с которыми требует внимания
При применении амлодипина с другими лекарственными средствами с антигипертензивными свойствами возможен аддитивный антигипертензивный эффект.
Такролимус. При одновременном применении амлодипина существует риск повышения уровня такролимуса в крови. Во избежание токсического воздействия такролимуса необходимо контролировать его уровень в крови и при необходимости подбирать дозу пациентам, которым добавляется амлодипин.
Ингибиторы механистической мишени рапамицина (mTOR). Такие ингибиторы mTOR, сиролимус, темсиролимус и эверолимус являются субстратами CYP3A. Амлодипин относится к ингибиторам CYP3A слабого действия. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может увеличивать концентрацию ингибиторов mTOR.
Циклоспорин. Исследования взаимодействия циклоспорина и амлодипина с участием здоровых добровольцев или других людей не проводились. Исключение составляют пациенты после трансплантации почки, у которых наблюдались колебания концентрации циклоспорина с повышением в среднем от 0 до 40 %. Пациентам после трансплантации почки, принимающих амлодипин и циклоспорин, следует контролировать уровень циклоспорина в крови и при необходимости снизить дозу циклоспорина.
Симвастатин. Применение амлодипина в дозе, кратной 10 мг, в комбинации с 80 мг симвастатина привело к увеличению на 77 % концентрации симвастатина по сравнению с его приемом в качестве монотерапии. Пациентам следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг в сутки.

Другие комбинации
В клинических исследованиях относительно взаимодействий доказано, что амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина и варфарина.
Не рекомендуется применять амлодипин вместе с грейпфрутом или грейпфрутовым соком, поскольку у некоторых пациентов биодоступность может увеличиваться, что приведет к усилению гипотензивного эффекта.

Взаимодействия связаны с фиксированной комбинацией ПЕРИНДОПРЕС® А
Лекарственные средства, одновременное применение с которыми требует особой осторожности:
Баклофен усиливает антигипертензивный эффект. Необходимо контролировать артериальное давление и функцию почек, при необходимости проводить коррекцию дозы.
Лекарственные средства, одновременное назначение с которыми требует внимания

- Антигипертензивные средства (такие как ß-блокаторы) и вазодилататоры: одновременное применение этих средств может усилить гипотензивный эффект периндоприла и амлодипина.

Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами может вызвать снижение артериального давления, поэтому их следует назначать с осторожностью.

- Кортикостероиды, тетракозактид: ослабление антигипертензивного эффекта (из-за задержки воды и солей кортикостероидами).
- Альфа-блокаторы (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): усиливают антигипертензивный эффект и повышают риск возникновения ортостатической гипотензии.
- Амифостин: может усиливать антигипертензивный эффект амлодипина. Трициклические антидепрессанты/антипсихотропные средства/анестетики: усиливают анти-гипертонический эффект и повышают риск возникновения ортостатической гипотензии.

Особенности применения

Все предостережения, связанные с каждым из компонентов лекарственного средства, касаются фиксированной комбинации ПЕРИНДОПРЕС® А.

Особые предостережения, связанные с периндоприлом

Гиперчувствительность/ангионевротический отек. Во время применения ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, сообщалось о редких случаях возникновения ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел «Побочные реакции»). Это может произойти в любое время во время лечения. В таких случаях необходимо срочно прекратить прием лекарственного средства ПЕРИНДОПРЕС® А и установить необходимый контроль за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов. В тех случаях, когда отек распространяется только в зоне лица и губ, состояние пациента обычно улучшается без лечения, назначение антигистаминных лекарственных средств может быть полезным для уменьшения симптомов.

Ангионевротический отек, связанный с отеком гортани, может привести к летальному исходу. В случаях, когда отек распространяется на язык, голосовую щель или гортань с возможным возникновением обструкции дыхательных путей, необходимо срочное проведение неотложной терапии, которая может включать введение адреналина и/или поддержания проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под постоянным медицинским наблюдением до полного и устойчивого исчезновения симптомов.

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, который не был связан с приемом ингибиторов АПФ, могут иметь повышенный риск возникновения ангионевротического отека при приеме ингибиторов АПФ (см. раздел «Противопоказания»).

У пациентов во время лечения ингибиторами АПФ сообщалось о редких случаях возникновения интестинальной ангиоэдемы. У таких пациентов отмечалась абдоминальная боль (с тошнотой и рвотой или без них); в некоторых случаях предварительного ангионевротического отека лица не наблюдалось и уровень С−1 эстеразы был в норме. Диагноз интестинальной ангиоэдемы был установлен во время компьютерной томографии или ультразвукового исследования, или во время хирургического вмешательства. После отмены ингибитора АПФ симптомы ангионевротического отека исчезали. При проведении дифференциального диагноза абдоминальной боли, возникающей у пациентов на фоне приема ингибиторов АПФ, необходимо учитывать возможность возникновения интестинальной ангиоэдемы (см. раздел «Побочные реакции»).

Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. раздел «Противопоказания»).

Начинать применение сакубитрила/валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. В случае прекращения

лечения сакубитрилом/валсартаном терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
Одновременное применение других ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП) (например, рацекадотрила) и ингибиторов АПФ может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Поэтому перед началом лечения ингибиторами НЭП (например рацекадотрилом) у пациентов, которые применяют периндоприл, следует провести тщательную оценку соотношения польза/риск.
Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус): у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), возможно повышение риска ангионевротического отека (например отека дыхательных путей или языка, с нарушением функции дыхания или без) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
Анафилактоидные реакции во время проведения плазмафереза ЛПНП. Сообщалось о редких случаях возникновения опасных для жизни анафилактоидных реакций у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время проведения плазмафереза ЛПНП с применением декстрасульфата. Развития анафилактоидных реакций можно избежать, если перед проведением каждого плазмафереза временно прекращать лечение ингибиторами АПФ.
Анафилактоидные реакции во время десенсибилизирующей терапии. Сообщалось о возможности возникновения анафилактоидных реакций у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизации лекарственными средствами, содержащими пчелиный яд. Этих реакций можно избежать при временном прекращении применения ингибиторов АПФ, но реакции могут возникнуть вновь при неосторожном возобновлении лечения.
Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. Среди пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, были зарегистрированы случаи нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других факторов риска нейтропения возникает редко. Периндоприл следует назначать очень осторожно пациентам с коллагенозами, во время терапии иммуносупрессорами, аллопуринолом или прокаинамидом, или при сочетании этих отягощающих факторов, особенно если есть нарушения функции почек. У некоторых пациентов отмечалось развитие серьездных инфекционных заболеваний, иногда резистентных к интенсивной антибиотикотерапии. Если периндоприл назначать таким пациентам, рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Также пациенты должны знать, что необходимо извещать о

любом проявлении инфекционного заболевания (боль в горле, лихорадка).
Реноваскулярная гипертензия. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом единственной функционирующей почки при лечении ингибиторами АПФ повышается риск возникновения артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел «Противопоказания»). Применение диуретиков может быть благоприятным фактором. Снижение функции почек может сопровождаться лишь незначительными изменениями уровня креатинина в сыворотке крови даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.
Двойная блокада РААС. Существуют данные, что одновременный прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если лечение с одновременным применением двух блокаторов РААС считается абсолютно необходимым, оно может происходить только под наблюдением специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и артериального давления. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.
Первичный альдостеронизм. Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не отвечают на лечение антигипертензивными лекарственными средствами, которые действуют путем подавления ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому таким пациентам применять данное лекарственное средство не рекомендуется.

Меры предосторожности, связанные с периндоприлом
Гипотензия. Ингибиторы АПФ могут вызвать резкое снижение артериального давления.
Симптоматическая гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной гипертензией и чаще возникает у пациентов с гиповолемией, например при терапии диуретиками, при бессолевой диете, при гемодиализе, диарее или рвоте, или у пациентов с тяжелой ренинзависимой гипертензией (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»). У пациентов с высоким риском возникновения симптоматической гипотензии, а также у пациентов с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к

развитию инфаркта миокарда или инсульта, при применении лекарственного средства ПЕРИНДОПРЕС® А следует тщательно контролировать артериальное давление, функцию почек, а также концентрацию калия в сыворотке крови.
При возникновении гипотензии пациента необходимо перевести в горизонтальное положение и, в случае необходимости, ввести внутривенно 0,9 % раствор хлорида натрия. Транзиторная гипотензия в начале лечения не является противопоказанием для дальнейшего приема лекарственного средства, который обычно можно продолжать, после восстановления объёма циркулирующей крови и нормализации артериального давления.
Стеноз аортального и митрального клапанов/гипертрофическая кардиомиопатия. Ингибиторы АПФ следует с осторожностью назначать пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выхода из левого желудочка (аортальный стеноз или гипертрофическая кардиомиопатия).
Нарушения функции почек. При почечной недостаточности (клиренс креатинина <60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз каждого из компонентов лекарственного средства (см. раздел «Способ применения и дозы»). Рутинный мониторинг уровня калия и креатинина в крови является частью обычной медицинской практики для пациентов с нарушениями функции почек (см. раздел «Побочные реакции»). На фоне приема ингибиторов АПФ у некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки может наблюдаться обратимое повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. Это более характерно для пациентов с почечной недостаточностью. Наличие реноваскулярной гипертензии повышает риск возникновения тяжёлой гипотензии и почечной недостаточности. Наличие реноваскулярной гипертензии повышает риск возникновения тяжелой гипертензии и почечной недостаточности. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, у которых до начала лечения не было выявлено реноваскулярных заболеваний, развивалось повышение мочевины крови и креатинина сыворотки крови, обычно незначительное и временное, особенно когда периндоприл назначали одновременно с диуретиком. Это более характерно для пациентов с существующими нарушениями функции почек.
Печеночная недостаточность. Редко прием ингибиторов АПФ был связан с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и развивается в скоротечный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм возникновения этого синдрома неизвестен. Пациенты, у которых на фоне приема ингибитора АПФ развивается желтуха или происходит значительное повышение уровня печеночных ферментов, должны прекратить прием ингибитора АПФ и получить соответствующее медицинское обследование и лечение (см. раздел «Побочные реакции»).
Расовый фактор. Ингибиторы АПФ чаще вызывают возникновение

ангионевротического отека у пациентов негроидной расы, чем у пациентов других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл менее эффективно снижает артериальное давление у пациентов негроидной расы с гипертензией, чем у пациентов других рас, что, возможно, объясняется низким уровнем ренина в крови этих пациентов.

Кашель. Сообщалось о возникновении кашля во время приема ингибиторов АПФ. Этот кашель является непродуктивным, длительным и прекращается после отмены лекарственного средства. Кашель, вызванный приемом ингибиторов АПФ, должен быть частью дифференциального диагноза кашля.

Хирургическое вмешательство/анестезия. При хирургическом вмешательстве или при проведении анестезии, особенно при применении анестетика, который приводит к снижению артериального давления, ПЕРИНДОПРЕС® А может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторного высвобождения ренина. Лекарственное средство следует отменить за один день до хирургического вмешательства. Если развилась гипотензия и считается, что она вызвана именно этим механизмом, состояние больного можно нормализовать увеличением объема циркулирующей крови.

Гиперкалиемия. У некоторых пациентов на фоне приема ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, отмечалось увеличение концентрации калия в сыворотке крови. К факторам риска возникновения гиперкалиемии относятся почечная недостаточность или снижение функции почек, возраст (от 70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные состояния, такие как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), с пищевыми добавками, содержащими калий, или заменителями соли с калием; или прием других лекарственных средств, вызывающих повышение концентрации калия в сыворотке крови (гепарин, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол). Применение пищевых добавок, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков или заменителей соли с калием, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезную, иногда летальную аритмию. Если одновременное применение периндоприла и любого из вышеупомянутых веществ считается уместным, их следует применять с осторожностью и часто контролировать уровень калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациентам с сахарным диабетом, принимающим пероральные сахароснижающие средства или получающим инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень гликемии в течение первого месяца терапии ингибиторами АПФ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Меры предосторожности, связанные с амлодипином

Безопасность и эффективность применения амлодипина в состоянии гипертонического криза доказано не было.

Сердечная недостаточность. Таким пациентам назначать амлодипин следует с осторожностью. В длительном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени (III−IV функциональных классов по NYHA) при применении амлодипина частота случаев развития ангионевротического отека легких была выше по сравнению с применением плацебо (см. раздел «Фармакодинамика»). Антагонисты кальция, включая амлодипин, необходимо назначать с осторожностью пациентам с застойной сердечной недостаточностью, так как они могут повышать риск развития кардиоваскулярных событий и летальности в будущем.

Печеночная недостаточность. У пациентов с нарушениями функции печени период полувыведения амлодипина является удлиненным и значение AUC высокое; рекомендации относительно дозирования не определены. Поэтому лечение амлодипином необходимо начинать с низких доз и с осторожностью как в начале лечения, так и при повышении доз. Пациентам с нарушениями функции печени тяжелой степени может потребоваться постепенный подбор доз и тщательный мониторинг.

Пациенты пожилого возраста. Повышение доз у пациентов пожилого возраста должно происходить с осторожностью (см. разделы «Фармакодинамика» и «Способ применения и дозы»).

Почечная недостаточность. Таким пациентам амлодипин можно применять в обычных дозах. Колебания концентрации амлодипина в плазме крови не зависят от степени почечной недостаточности. Амлодипин не выводится при диализе.

Меры предосторожности, связанные с лекарственным средством ПЕРИНДОПРЕС® А

Важная информация о вспомогательных веществах. В состав лекарственного средства входит лактоза, поэтому пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа не рекомендуется его назначать.

Взаимодействия. Одновременное применение лития, калийсберегающих лекарственных средств, пищевых добавок, содержащих калий, или дандролена с лекарственным средством ПЕРИНДОПРЕС® А не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследования о влиянии лекарственного средства ПЕРИНДОПРЕС® А на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Амлодипин может оказать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Возможно нарушение реакции водителя в случае возникновения головокружения, головной боли, слабости, утомляемости или тошноты. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения.

Применение в период беременности или кормления грудью

Применение лекарственного средства ПЕРИНДОПРЕС® А противопоказано в период беременности.
Применение лекарственного средства не рекомендуется в период кормления грудью. В случае необходимости применения лекарственного средства кормление грудью следует прекратить.

Беременность
Периндоприл. Применение ингибиторов АПФ противопоказано в период беременности. Убедительных эпидемиологических доказательств тератогенного риска при применении ингибиторов АПФ на протяжении I триместра беременности нет, однако нельзя исключать небольшое повышение этого риска. В тех случаях, когда продолжение лечения ингибиторами АПФ считается обязательным, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные антигипертензивные средства, которые имеют подтвержденные данные о безопасности при применении в период беременности. Если в период лечения подтверждается беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения у беременных. Известно, что прием ингибиторов АПФ во время II и III триместров беременности приводит к фетотоксичности (нарушение функции почек, маловодие, замедление формирования костной ткани черепа) и к неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если же прием ингибиторов АПФ имел место со II триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое обследование функции почек и строения черепа новорожденного. За новорожденными, чьи матери в период беременности принимали ингибиторы АПФ, следует наблюдать для своевременного выявления и коррекции артериальной гипотензии.

Амлодипин. Данных относительно безопасности применения амлодипина у беременных женщин до настоящего времени недостаточно.
В исследованиях на животных токсическое воздействие на репродуктивность наблюдалась при введении высоких доз. Применение лекарственного средства в период беременности рекомендуется только в случае отсутствия безопасного альтернативного лечения и когда заболевание имеет больший риск для матери и плода.

Период кормления грудью
Периндоприл. Не рекомендуется применение периндоприла в период кормления грудью в связи с отсутствием данных. Во время кормления грудью желательно назначить альтернативное лечение с более исследованным профилем безопасности, особенно во время кормления новорожденного или недоношенного младенца.
Амлодипин. Проникает в грудное молоко. Доза, полученная младенцем, оценивалась на межквартальной основе и находится в диапазоне 3-7 % с максимальным значением 15 % от принятой матерью дозы. Влияние амлодипина на младенцев не известно. Решение о продлении/прекращении кормления грудью или продолжении/прекращении лечения амлодипином следует принимать, учитывая пользу от кормления грудью для ребенка и пользу от лечения амлодипином для матери.

Фертильность
Об обратимых биохимических изменениях в головке сперматозоида сообщалось у некоторых пациентов, которые лечились блокаторами кальциевых каналов. Клинические данные относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность недостаточны. Известно, что в исследовании на крысах было выявлено побочное действие на фертильность самцов крыс.

Способ применения и дозы

Для перорального применения.
Взрослым следует назначать по 1 таблетке в сутки однократно, желательно утром перед едой. Таблетка не подлежит разделу.
Дозу следует подбирать индивидуально для каждого пациента с учетом показаний для применения, течения заболевания и показателей артериального давления.
Максимальная суточная доза - 1 таблетка ПЕРИНДОПРЕС® А 8 мг/10 мг в сутки.

Пациенты из групп риска - см. раздел «Особенности применения».

Пациенты с нарушениями функции почек и пациенты пожилого возраста (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Выведение периндоприлата снижается у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов пожилого возраста, поэтому во время лечения необходимо проводить регулярный контроль уровня креатинина и калия.
ПЕРИНДОПРЕС® А можно назначать пациентам с клиренсом креатинина ≥ 60 мл/мин и не следует назначать пациентам с клиренсом креатинина <60 мл/мин. Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор дозы каждого из компонентов лекарственного средства отдельно.
При условии хорошей переносимости дозы амлодипина являются одинаковыми для пациентов молодого и пожилого возраста. Для пациентов пожилого возраста рекомендуется обычный режим дозирования, но повышение дозы необходимо выполнять с осторожностью.
Концентрация амлодипина в плазме крови не зависит от степени нарушения функции почек.
Амлодипин не выводится при диализе.

Пациенты с нарушениями функции печени (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Отсутствуют рекомендации по дозированию для пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени, поэтому подбор дозы должен быть осторожным, начинать следует с самых низких доз (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Для выбора оптимальной начальной и поддерживающей дозы лекарственного средства пациентам с нарушениями функции печени необходимо отдельно подбирать дозу амлодипина и периндоприла. Исследования фармакокинетики амлодипина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не проводились. Пациентам с нарушениями функции печени тяжелой степени прием амлодипина следует начинать с низких доз и повышать постепенно.

Дети

ПЕРИНДОПРЕС® А не рекомендуется назначать детям из-за отсутствия исследований с участием этой группы пациентов.

Передозировка

О случаях передозировки лекарственного средства ПЕРИНДОПРЕС® А не сообщалось. Данные о сознательной передозировке амлодипина ограничены.

Симптомы. Имеющиеся данные предполагают, что прием очень больших доз может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и вероятному возникновению рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной, возможно, длительной системной гипотензии и шоке с летальным исходом.

Лечение: Клинически выраженная гипотензия, вызванная передозировкой амлодипина, требует активной кардиоваскулярной помощи, в частности частого мониторинга функции сердца и дыхательной функции, придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми нижними конечностями, и требует внимательного наблюдения за объемом циркулирующей крови и мочеотделением.
Назначение вазоконстриктора может быть полезным в восстановлении тонуса сосудов и артериального давления, если отсутствуют противопоказания. Внутривенное введение кальция глюконата может помочь устранению последствий блокады кальциевых каналов. В некоторых случаях уместно промывание желудка. Исследования на здоровых добровольцах показало, что прием активированного угля через 2 часа после приема 10 мг амлодипина снижает скорость абсорбции амлодипина в организме. В системном кровообращении амлодипин имеет высокий уровень связывания с белками крови, поэтому назначение гемодиализа неэффективно.
Информация о передозировке периндоприла ограничена. При передозировке ингибиторов АПФ могут возникнуть гипотензия, циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, пальпитация, брадикардия, головокружение, тревога и кашель.
При передозировке рекомендуется введение раствора хлорида натрия 0,9 %. При возникновении гипотензии пациенту необходимо придать горизонтальное положение. Следует рассмотреть возможность проведения инфузии с ангиотензином II и/или внутривенного введения катехоламинов. Периндоприл может быть выведен из системного кровообращения с помощью гемодиализа (см. раздел «Особенности применения»). При возникновении устойчивой к лечению брадикардии может быть рекомендовано применение искусственного водителя ритма. Необходимо установить постоянный мониторинг по основным показателям жизнедеятельности, уровнем концентрации электролитов и креатинина в сыворотке крови.

Побочные реакции

Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщалось при отдельном применении периндоприла и амлодипина: отеки, сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения), нарушения вкуса (дисгевзия), парестезии, нарушение зрения (включая двоение в глазах), шум в ушах, вертиго, пальпитация, приливы, гипотензия (и связанные с ней симптомы), одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение ритма дефекации, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отек суставов (отек лодыжек), спазмы мышц, повышенная утомляемость, астения.

При применении периндоприла или амлодипина наблюдались следующие побочные реакции, которые приведены отдельно и классифицированы согласно со словарем стандартизированной медицинской терминологии MedDRA по системам организма и с частотой возникновения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); не часто (>1/1000 до <1/100); редко (>1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (не может быть определена согласно имеющейся информации).

Системы органов по класификации MedDRA	Побочные реакции	Частота	
		Амлодипин	Периндоприл
Инфекции и инвазии	Ринит	нечасто	очень редко
Со стороны системы крови и лимфатической системы	Эозинофилия		нечасто*
	Лейкопения/нейтропения (см. раздел «Особенности применения»)	очень редко	очень редко
	Агранулоцитоз или панцитопения (см. раздел «Особенности применения»)		очень редко

Тромбоцитопения (см. раздел «Особенности применения»)	очень редко	очень редко	
Энзимоспецифическая гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (см. раздел «Особенности применения»)		очень редко	
Со стороны иммунной системы	Повышенная чувствительность	очень редко	нечасто
Со стороны метаболизма и обмена веществ	Гипогликемия (см. раздел «Особенности применения») и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)		нечасто*
	Гиперкалиемия, которая исчезает после отмены препарата (см. раздел «Особенности применения»)		нечасто*
	Гипонатриемия		нечасто*
	Гипергликемия	очень редко	
Психические расстройства	Бессонница	нечасто	

Нарушение настроения (включая тревогу)	нечасто	нечасто	
Депрессия	нечасто		
Нарушение сна		нечасто	
Со стороны нервной системы	Сонливость (особенно в начале лечения)	часто	нечасто*
	Головокружение (особенно в начале лечения)	часто	часто
	Головная боль (особенно в начале лечения)	часто	часто
	Тремор	нечасто	
	Нарушение вкуса (дисгевзия)	нечасто	часто
	Гипестезия	нечасто	
	Парестезия	нечасто	часто
	Потеря сознания	нечасто	нечасто*
	Нарушение сознания	редко	очень редко
	Гипертонус	очень редко	
	Периферическая нейропатия	очень редко	

Цереброваскулярные события могут возникать вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска (см. раздел «Особенности применения»)		очень редко	
Экстрапирамидные расстройства (экстрапирамидный синдром)	частота неизвестна		
Со стороны органов зрения	Нарушения зрения	часто	часто
	Двоение в глазах	часто	
Со стороны органов слуха и лабиринта	Звон в ушах	нечасто	часто
	Вертиго		часто
Со стороны сердца	Пальпитация	часто	нечасто*
	Тахикардия		нечасто*
	Стенокардия (см. раздел «Особенности применения»)		очень редко

Инфаркт миокарда может возникать вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска (см. раздел «Особенности применения»)	очень редко	очень редко	
Аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)	нечасто	очень редко	
Со стороны сосудистой системы	Приливы	часто	
	Гипотензия (и связанные с ней симптомы)	нечасто	часто
	Феномен Рейно		частота неизвестна
	Васкулит	очень редко	нечасто*
Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	часто	часто
	Кашель	нечасто	часто
	Бронхоспазм		нечасто
	Эозинофильная пневмония		очень редко
Со стороны гепатобилиарной системы	Гепатит, желтуха	очень редко	

Цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел «Особенности применения»)		очень редко	
Повышение уровня печеночных ферментов (преимущественно вызванные холестазом)	очень редко		
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Гиперплазия десен	очень редко	
	Боль в животе	часто	часто
	Тошнота	часто	часто
	Рвота	нечасто	часто
	Диспепсия	часто	часто
	Смена ритма дефекации	часто	
	Сухость во рту	нечасто	нечасто
	Диарея	часто	часто
	Запор	часто	часто
	Панкреатит	очень редко	очень редко
	Гастрит	очень редко	
Со стороны кожи и подкожной ткани	Ангионевротический отек Квинке	очень редко	
	Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел «Особенности применения»)	очень редко	нечасто

Мультиформная эритема	очень редко	очень редко	
Алопеция	нечасто		
Пурпура	нечасто		
Обесцвечивание кожи	нечасто		
Гипергидроз	нечасто	нечасто	
Зуд	нечасто	часто	
Сыпь, экзантема	нечасто	часто	
Крапивница (см. раздел «Особенности применения»)	нечасто	нечасто	
Реакции фоточувствительности	очень редко	нечасто*	
Пемфигоид		нечасто*	
Усиление симптомов псориаза		нечасто*	
Синдром Стивенса-Джонсона	очень редко		
Эксфолиативный дерматит	очень редко		
Токсический эпидермальный некролиз	частота неизвестна		
Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Отек суставов (отек щиколоток)	часто	
	Артралгия	нечасто	нечасто*
	Миалгия	нечасто	нечасто*
	Спазмы мышц	часто	часто
	Боль в спине	нечасто	

Со стороны почек и системы мочевыделения	Нарушение мочеиспускания, никтурия, поллакиурия (частое мочевыпускание)	нечасто	
	Почечная недостаточность		нечасто
	Острая почечная недостаточность		очень редко
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	нечасто	нечасто
	Гинекомастия	нечасто	
Общие нарушения	Отеки	очень редко	
	Периферические отеки		нечасто*
	Повышенная утомляемость	часто	
	Боль в грудной клетке	нечасто	
	Астения	часто	часто
	Боль	нечасто	
	Недомогание	нечасто	
	Гипертермия		нечасто*
Исследования	Увеличение массы тела, уменьшение массы тела	нечасто	
	Увеличение уровня мочевины в крови		нечасто*
	Увеличение уровня креатинина в крови		нечасто*
	Увеличение уровня билирубина в крови		редко
	Увеличение уровня печеночных ферментов		редко
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита		очень редко

Повреждения, отравления и осложнения применения	Падения		нечасто*

*Частоту было рассчитано по данным спонтанных сообщений о побочных реакциях, выявленных в ходе клинических исследований.

При применении других ингибиторов АПФ сообщалось о случаях возникновения синдрома нарушения секреции антидиуретического гормона (СНАДГ). Поэтому можно расценивать СНАДГ как вероятное осложнение, связанное с применением ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, с частотой возникновение «очень редко».

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности

1,5 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 3 контурные упаковки в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЗАО «Фармацевтическая фирма« Дарница ».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 02093, г.. Киев, ул. Бориспольская, 13.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.