

## **Состав**

*действующие вещества:* периндоприла терт-бутиламин, индапамид, амлодипин;

1 таблетка содержит 4 мг периндоприла терт-бутиламину, 1,25 мг индапамида и 5 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилат);

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая кальция хлорид, гексагидрат; крахмал кукурузный; натрия крахмала (тип А) натрия гидрокарбонат; кремния диоксид водный; магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* от белого до почти белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые со скошенными краями.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы АПФ (АПФ), другие комбинации. Периндоприл, индапамид и амлодипин. Код АТХ С09В Х01.

## **Фармакодинамика**

Ко-Амлесса - это комбинация трех антигипертензивных компонентов, механизм действия которых дополняет друг друга для контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. Периндоприла терт-бутиламин - ингибитор АПФ, индапамид - сульфонамидным диуретик, амлодипин - антагонист ионов кальция.

Фармакологическое действие препарата Ко-Амлесса обусловлена свойствами каждого из компонентов в отдельности. Кроме того, комбинация периндоприл/индапамид имеет аддитивную синергическое действие антигипертензивных эффектов двух компонентов.

## Механизм действия

### *Периндоприл*

Периндоприл - ингибитор АПФ, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (сосудосуживающим субстанцию), дополнительно стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников и распад брадикинина

(вазодилататорного субстанции) до неактивных гептапептид. Вследствие ингибирования АПФ происходит: снижение секреции альдостерона; повышение активности ренина в плазме крови, тогда как альдостерон не оказывает негативного воздействия; уменьшение общего периферического сопротивления сосудов благодаря преобладающему влиянию на сосуды мышц и почек, при этом не наблюдается задержки воды и солей или рефлекторной тахикардии, даже в случае длительного лечения.

Периндоприл снижает артериальное давление также у пациентов с нормальным и низким уровнем ренина в плазме крови.

Периндоприл действует через свой активный метаболит периндоприлата. Другие метаболиты неактивны.

Периндоприл уменьшает работу сердца через: вазодилататорное воздействие на вены (возможно, из-за изменений в метаболизме простагландинов) - уменьшение предварительной нагрузки на сердце, снижение общего сопротивления периферических сосудов - уменьшение постнагрузки на сердце.

Исследования, проведенные с участием пациентов с сердечной недостаточностью, доказали, что применение периндоприла приводит к: снижению давления наполнения левого и правого желудочков; снижению общего сопротивления периферических сосудов; увеличение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса; увеличение регионального кровообращения в мышцах.

Кроме того, значительно улучшаются показатели тестов с физической нагрузкой.

### *Индапамид*

Индапамид является сульфонамидным производной веществом с индоловым кольцом, родственной фармакологически тиазидным диуретиками. Индапамид ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте почек. Это повышает выведение натрия и хлоридов с мочой и в меньшей степени - выведение калия и магния, повышая таким образом диурез. Этот механизм обеспечивает гипотензивное действие.

### *Амлодипин*

Амлодипин является антагонистом ионов кальция, и блокирует трансмембранный поток ионов кальция в клетки гладких мышц миокарда и сосудов.

## Фармакодинамические эффекты

### *Периндоприл/индапамид*

Комбинация периндоприла/индапамида снижает систолическое и диастолическое давление у пациентов любого возраста с артериальной гипертензией, находящихся как в положении лежа, так и стоя.

Антигипертензивное действие препарата является дозозависимым. В ходе клинических исследований доказано, что одновременное назначение периндоприла и индапамида приводит гипотензивное действие синергического происхождения, является результатом отдельных эффектов составляющих препарата.

### *Периндоприл*

Периндоприл эффективно снижает артериальное давление при артериальной гипертензии любой степени: легкой, умеренной и тяжелой. Снижение систолического и диастолического артериального давления наблюдается как в положении лежа, так и стоя. Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4-6 ч после приема однократной дозы и сохраняется более суток. Периндоприл имеет высокий уровень окончательного блокирования ингибитора АПФ (примерно 80%) через 24 часа после применения.

У пациентов, ответивших на лечение, нормализация артериального давления происходит в течение месяца и сохраняется без возникновения тахифилаксии.

Прекращение терапии не сопровождается эффектом отмены.

Периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами, восстанавливает эластичность крупных артерий, корректирует гистоморфометрические изменения в резистентности артерий и уменьшает гипертрофию левого желудочка. Вследствие добавления в случае необходимости тиазидного диуретика развивается дополнительный синергизм.

Комбинация ингибитора АПФ и тиазидного диуретика снижает риск возникновения гипокалиемии, которая может возникнуть при назначении диуретика в качестве монотерапии.

### *Индапамид*

Антигипертензивное действие индапамида в качестве монотерапии длится 24 часа. Этот эффект проявляется в дозах, в которых диуретические свойства минимальны.

Антигипертензивное действие индапамида связана с улучшением эластичности артерий и уменьшением резистентности артериол и общего периферического сопротивления сосудов.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

При превышении рекомендуемой дозы терапевтический эффект тиазидных и тиазидоподобных диуретиков не увеличивается, тогда как количество побочных эффектов возрастает. Если лечение недостаточно эффективным, повышать дозу не рекомендуется.

Более того, как показано в ходе исследований разной продолжительности (короткой, средней и длинной) с участием пациентов с артериальной гипертензией, индапамид: не влияет на метаболизм липидов (триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности) не влияет на метаболизм углеводов, даже у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом.

### *Амлодипин*

Механизм антигипертензивного эффекта амлодипина обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкую мускулатуру сосудов. Точный механизм, с помощью которого амлодипин уменьшает проявления стенокардии, полностью не определен, но известно, что препарат способствует снижению общей ишемии нагрузки благодаря таким действиям:

- амлодипин расширяет периферические артериолы и, таким образом, снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку) поскольку частота сердечных сокращений не изменяется, уменьшение нагрузки на сердце уменьшает потребление энергии миокардом и его потребность в кислороде;
- амлодипин частично способствует расширению главных коронарных артерий и артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда такая дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов со стенокардией Принцметала.

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 стоя.

У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз в сутки увеличивает общий активное время, время до начала стенокардии и время депрессии 1 мм ST-сегмента. Амлодипин снижает частоту стенокардии и уменьшает необходимость приема таблеток нитроглицерина.

С назначением амлодипина не связаны негативные метаболические проявления или изменения уровня липидов в плазме крови, поэтому его можно применять пациентам с астмой, сахарным диабетом и подагрой.

### Клиническая эффективность и безопасность.

Исследований препарата Ко-Амлесса по заболеваемости и смертности не проводили. периндоприл

Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II были исследованы в двух широкомасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone и Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)].

ONTARGET - исследование с участием пациентов с сердечно-сосудистым или цереброваскулярные заболевания в анамнезе или сахарным диабетом II типа, сопровождается признаками поражения органа-мишени. VA NEPHRON-D - исследование с участием пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической нефропатией.

Исследования не выявили значимого благоприятного влияния для пациентов с заболеваниями почек и/или сердечно-сосудистой системы и на летальность от них, тогда как по сравнению с монотерапией отмечался повышенный риск развития гиперкалиемии, острого поражения почек и/или гипотонии. Учитывая сходство фармакодинамических свойств, эти результаты также применимы для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II противопоказано больным с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (исследование алискиреном при диабете II типа с использованием конечных точек сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) и заболевания почек) - исследование преимуществ лечения при добавлении алискиреном к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II пациентов с сахарным диабетом II типа и/или хроническим заболеванием почек, ССЗ. Исследование было прекращено досрочно в связи с повышенным риском нежелательных последствий. Смертность от ССЗ, случаи возникновения инсульта, а также сообщения о нежелательных явлениях и серьезные осложнения (гиперкалиемия, артериальная гипотензия или нарушения функции почек) были частыми в группе, принимавшей алискирен по сравнению с группой плацебо.

*Периндоприл/индапамид*

PICXEL - мультицентровые рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, в котором оценивали влияние комбинации периндоприла и индапамида на гипертрофию левого желудочка по сравнению с эналаприлом в монотерапии (по результатам эхокардиографии).

В ходе исследования PICXEL пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (с индексом массы левого желудочка  $> 120$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $> 100$  г/м<sup>2</sup> у женщин) были рандомизированы на две группы: часть пациентов принимала 2 мг периндоприла тертбутиламину/0,625 мг индапамида, другие - 10 мг эналаприла 1 раз в сутки в течение года. Дозы были адаптированы в соответствии с показателями АД: дозу периндоприла тертбутиламину увеличивали до 8 мг, индапамид - до 2,5 мг эналаприла - до 40 мг 1 раз в сутки. Препараты в стартовой дозе продолжили принимать 34% пациентов в группе периндоприла/индапамида (2 мг периндоприла и 0,625 мг индапамида) и 20% в группе эналаприла (10 мг).

В конце лечения индекс массы левого желудочка уменьшился достоверно большей степени у пациентов, получавших периндоприл/индапамид ( $-10,1$  г/м<sup>2</sup>), чем в группе эналаприла ( $-1,1$  г/м<sup>2</sup>). Разница между двумя группами составляла  $-8,3$  (95% доверительный интервал [ДИ] от  $-11,5$  до  $-5,0$ ,  $p < 0,0001$ ).

Лучший эффект по снижению индекса массы левого желудочка было достигнуто при приеме периндоприла/индапамида.

Артериальное давление более эффективно уменьшился в группе периндоприла/индапамида: разница среднего снижения АД между двумя группами пациентов составила  $-5,8$  мм рт. ст. (95% ДИ от  $-7,9$  до  $-3,7$ ,  $p < 0,0001$ ) для САД и  $-2,3$  мм рт. ст. (95% ДИ от  $-3,6$  до  $-0,9$ ,  $p = 0,0004$ ) для ГАО с преимуществом для пациентов из группы периндоприла/индапамида.

ADVANCE - международное мультицентровые рандомизированное исследование с бифакториальным ( $2 \times 2$ ) дизайном, направленное на определение преимуществ снижения артериального давления фиксированной комбинацией периндоприл/индапамид по сравнению с плацебо на фоне текущей стандартной терапии [вдвойне слепое сравнения (проспективное рандомизированное открытое исследование с определением слепым методом)] о влиянии на основные макро- и микрососудистые явления у пациентов с диабетом II типа. Первичная конечная точка состояла из основных макроваскулярных (кардиоваскулярная смерть, нелетального инфаркта миокарда, нелетальный инсульт) и микроваскулярных явлений (новые случаи или усиления нефропатии, ретинопатии). В исследование было включено 11 140 пациентов с диабетом II типа. Среди них 83% пациентов имели артериальную гипертензию, 32% и 10% пациентов имели в анамнезе микро- и макроваскулярных заболевания

соответственно, 27% имели микроальбуминурию. Сопутствующая терапия включала препараты для снижения артериального давления (75%), для снижения липидов (35%, главным образом статины - 28%), аспирин или другие антитромбоцитарные препараты (47%).

Лечение в течение 4,3 года комбинацией периндоприл/индапамид способствовало достоверному снижению на 9% относительного риска показателей первичной конечной точки (95% доверительный интервал (ДИ) [0,828; 0,996],  $p = 0,041$ ). Преимущества лечения периндоприлом/индапамидом по сравнению с группой плацебо были обусловлены: достоверным снижением относительного риска общей смертности на 14% (95% ДИ [0,75; 0,98],  $p = 0,025$ ) достоверным снижением относительного риска кардиоваскулярной смертности на 18% (95% ДИ [0,68; 0,98],  $p = 0,027$ ) достоверным снижением относительного риска всех почечных событий на 21% (95% ДИ [0,74; 0,86],  $p < 0,001$ ).

В подгруппе пациентов с артериальной гипертензией, принимавших периндоприл/индапамид отмечалось достоверное снижение относительного риска основных макро- и микрососудистых событий на 9% (95% ДИ [0,82; 1,00],  $p = 0,052$ ) по сравнению с группой плацебо. В подгруппе среди пациентов, принимавших периндоприл/индапамид, по сравнению с группой плацебо также отмечалось: достоверное снижение относительного риска общей смертности на 16% (95% ДИ [0,73; 0,97],  $p = 0,019$ ) достоверное снижение относительного риска кардиоваскулярной смертности на 20% (95% ДИ [0,66; 0,97],  $p = 0,023$ ) достоверное снижение относительного риска всех почечных событий на 20% (95% ДИ [0,73; 0,87],  $p < 0,001$ ).

Преимущества лечения снижением артериального давления были независимыми от тех, которые наблюдали при интенсивном контроле глюкозы.

### *Амлодипин*

Было проведено рандомизированное двойное слепое клиническое исследование по заболеваемости и смертности «Клиническое испытание для профилактики инфаркта миокарда с артериальным давлением и снижением липидов» (ALLHAT) для сравнения более новых методов лечения: амлодипина 2,5-10 мг/сут (блокатор кальциевых каналов) или лизиноприла 10-40 мг/сут (ингибитор АПФ) как терапию первой линии по сравнению с лечением тиазидным диуретиком хлороталидоном 12,5-25 мг/сут при легкой и умеренной гипертензии.

В общем 33357 пациентов с гипертонической болезнью в возрасте от 55 лет рандомизировали и наблюдали в среднем в течение 4,9 года. Пациенты имели по крайней мере один дополнительный фактор риска ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда или инсульт (> 6 месяцев до включения в

исследование) или подтверждены другие атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (в целом 51,5%), диабет 2 типа (36,1%), холестерин ЛПВП <35 мг/дл или <0,906 ммоль/л (11,6%), гипертрофия левого желудочка, диагностирована с помощью электрокардиограммы или эхокардиографии (20,9%), курение (21,9 %).

Первичная конечная точка состояла из смертельной ишемической болезни сердца или нелетального инфаркта миокарда. Первичная конечная точка достоверно не отличалась между терапией на основе амлодипина и хлороталидону: относительный риск (ОР) 0,98, 95% ДИ (0,90-1,07),  $p = 0,65$ . Среди вторичных конечных точек частота сердечной недостаточности (часть составного комбинированного сердечно-сосудистого показателя) была значительно выше в группе амлодипина по сравнению с группой хлороталидону (10,2% против 7,7%, ВР 1,38, 95% ДИ [1,25] - 1,52],  $<0,001$ ). Тем не менее, не было существенной разницы между амлодипином и хлороталидоном при лечении любой причине смерти ВР 0,96, 95% ДИ [0,89 1,02],  $p = 0,20$ .

#### Применение детям

Нет данных по применению препарата Ко-Амлесса детям (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

### **Фармакокинетика**

#### *Ко-Амлесса*

Назначение периндоприла/индапамида и амлодипина в фиксированной комбинации не изменяет их фармакокинетических свойств по сравнению с применением монопрепаратов.

#### *Периндоприл*

После приема внутрь абсорбция периндоприла возникает быстро, а максимальная концентрация достигается в течение 1 часа. Период полувыведения периндоприла составляет 1 час. Поскольку прием пищи уменьшает преобразования в периндоприлата, следовательно биодоступность, периндоприл следует применять перорально в одной дозе утром перед приемом пищи.

#### Распределение

Объем распределения свободного периндоприла составляет примерно 0,2 л/кг. Связывания белков периндоприла с белками плазмы крови составляет 20%, особенно с АПФ, но зависит от концентрации.



## Метаболизм

Периндоприл является пролекарством. 27% от общего количества периндоприла всосавшийся превращается в активный метаболит периндоприлата. Кроме этого, образуется еще пять неактивных метаболитов. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается в течение 3-4 часов.

## Вывод

Периндоприлат выводится с мочой, а период полувыведения несвязанной фракции составляет около 17 часов, обуславливая стабильное состояние в течение 4 дней.

## Линейность/нелинейность

Было продемонстрировано линейное взаимодействие между дозой периндоприла и его концентрацией в плазме крови.

## Особые группы пациентов

### Пациенты пожилого возраста

У лиц пожилого возраста и пациентов с сердечной или почечной недостаточностью снижается выведение периндоприлата.

### Пациенты с нарушениями функции почек

При нарушении функции почек рекомендуется изменять дозу в зависимости от степени нарушения (КК).

### Пациенты, подлежащие диализу

Периндоприлат выводится из кровообращения путем диализа, его клиренс составляет 70 мл/мин.

### Пациенты с циррозом печени

При циррозе печени изменяется кинетика периндоприла, при этом печеночный клиренс начальной молекулы уменьшается наполовину, однако количество образовавшегося периндоприлата не меняется, поэтому при этом заболевании дозу лекарственного средства можно не менять (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

## *Индапамид*

## Абсорбция и распределение

Индапамид быстро и полностью всасывается в пищеварительном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 час после перорального приема. Связывание с белками плазмы крови - 79%.

### Метаболизм и выведение

Период полувыведения составляет от 14 до 24 часов (в среднем - 18 часов). Повторный прием не вызывает кумуляции.

Индапамид выводится с мочой (70% дозы) и калом (22%) в виде неактивных метаболитов.

### Особые группы пациентов

#### Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические параметры не изменяются.

### *Амлодипин*

#### Абсорбция и биодоступность

При применении в терапевтических дозах внутрь амлодипин хорошо всасывается и достигает максимальной концентрации в крови через 6-12 часов после приема. Биодоступность составляет от 64 до 80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

#### Распределение

Объем распределения составляет примерно 21 л/кг. Исследованиях in vitro показали, что около 97,5% циркулирующего в крови амлодипина связывается с белками плазмы.

#### Метаболизм

Амлодипин главным образом метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, 60% введенной дозы выводится с мочой, а 10% - в неизмененном виде.

#### Вывод

Период полувыведения амлодипина из плазмы крови составляет приблизительно 35-50 часов, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки.

### Особые группы пациентов

## Пациенты пожилого возраста

Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови у пациентов пожилого возраста и более молодых пациентов одинаков. У пациентов пожилого возраста отмечается тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению показателя AUC и периода полувыведения. Повышение показателя AUC и времени полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовало возрастным особенностям пациентов.

## Пациенты с нарушениями функции почек

Фармакокинетика амлодипина не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью.

## Пациенты 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**

Ко-Амлесса предназначена для лечения артериальной гипертензии у пациентов, которым необходимо лечение периндоприлом, индапамидом и амлодипином в дозе, которая имеется в фиксированной комбинации.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к периндоприлу или к любому другому ингибитору АПФ, к индапамиду или любым другим сульфаниламидам, к амлодипину или дигидропиридину и к любому из вспомогательных веществ;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ;
- врожденный или идиопатический ангионевротический отек;
- печеночная энцефалопатия;
- тяжелое нарушение функции печени;
- гипокалиемия;
- тяжелая артериальная гипотензия;
- шок, включая кардиогенный шок;

- обструкция выхода из левого желудочка (например стеноз аорты тяжелой степени);
- сердечная недостаточность с нестабильной гемодинамикой после острого инфаркта миокарда;
- нелеченная декомпенсированная сердечная недостаточность;
- одновременное назначение с препаратами, содержащими действующее вещество алискирен, пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »);
- применение у пациентов, находящихся на гемодиализе;
- почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- почечная недостаточность средней степени (клиренс креатинина <60 мл/мин) при приеме препарата Ко-Амлесса, содержащий комбинацию действующих веществ в дозах 8 мг/2,5 мг/5 мг или 8 мг/2,5 мг/10 мг;
- беременность или период планирования беременности;
- период кормления грудью;
- детский возраст;
- одновременное применение с терапией сакубитрилом/вальсартаном - за повышенного риска ангионевротического отека. Препарат не следует применять в течение 36 часов после последнего приема сакубитрилу/валсартана или после перехода из него на другой препарат, содержащий ингибитор неприлизину (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- экстракорпоральных методов лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки (см. Раздел «Особенности применения»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### Лекарственные средства, которые вызывают гиперкалиемию

Некоторые лекарственные средства или терапевтические классы лекарственных средств могут вызывать гиперкалиемию, а именно: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС),

гепарин, иммуносупрессоры, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм. Одновременный прием указанных лекарственных средств повышает риск возникновения гиперкалиемии.

Одновременное применение противопоказано (см. «Противопоказания»)

#### Алискирен

У больных сахарным диабетом, или пациентов с нарушенной функцией почек риск возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности повышается (см. Раздел «Особенности применения»).

Экстракорпоральные методы лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такими как высокопроточных мембраны для диализа или гемофильтрации (например, полиакриловые мембраны) и для афереза липопротеинов низкой плотности с декстрансульфатом, - повышается риск возникновения тяжелых анафилактических реакций (см. Раздел «Противопоказания»). В случае необходимости такого лечения следует рассмотреть возможность использования диализной мембраны другого типа или применения другого класса антигипертензивных препаратов.

#### Сакубитрил/валсартан

Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, так как повышает риск развития ангионевротического отека. Начинать применение сакубитрилу/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 сакубитрилу/валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Одновременное применение не рекомендуется

#### Периндоприл/индапамид

#### Литий

Сообщалось о обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и рост его токсичности при одновременном приеме лития и ингибиторов АПФ. Одновременный прием периндоприла вместе с индапамидом и препаратами лития не рекомендуется. Однако если доказана необходимость такой комбинации, следует тщательно контролировать уровень концентрации лития в

сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

### Периндоприл

#### Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина

Данные клинических исследований свидетельствуют, что двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РААС) путем одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном ассоциируется с более высокой частотой побочных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением одного препарата, влияющего на РААС (см. разделы «Фармакологические», «Противопоказания» и «Особенности применения»).

#### Калийсберегающие диуретики, пищевые добавки, содержащие калий, или заменители соли с калием

Хотя калий в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получавших периндоприл, может наблюдаться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), добавки с калием или соли, содержащие калий, могут привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке крови. Следует также соблюдать осторожность при одновременном применении периндоприла с другими средствами, повышающими уровень калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку, как известно, триметоприм действует как Калийсберегающие мочегонное диуретик амилорид. Поэтому 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 регулярный контроль уровня калия в плазме крови и ЭКГ. О применении спиронолактона при сердечной недостаточности см. «Одновременное применение, что требует особого внимания».

#### Котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

У пациентов, одновременно принимающих котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), повышается риск возникновения гиперкалиемии (см. Раздел «Особенности применения»).

Эстрамустин: повышение риска возникновения побочных реакций, таких как ангионевротический отек (ангионевротический отек).

## Одновременное применение, что требует особого наблюдения

### *Периндоприл/индапамид/амлодипин*

Баклофен усиливает антигипертензивный эффект. Необходимо контролировать артериальное давление и функцию почек, при необходимости проводят коррекцию дозы.

### *Периндоприл/индапамид*

## Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в том числе большие дозы салицилатов

Когда ингибиторы АПФ назначают одновременно с НПВС, такими как ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы циклооксигеназы ЦОГ-2 и неселективные НПВС, возможно ослабление антигипертензивного эффекта. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС усиливает риск ухудшения функции почек, включая острую почечную недостаточность, и повышение уровня калия в крови, особенно у пациентов с уже установленным нарушением функции почек. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. В последних необходимо восстановить водный баланс и рассмотреть целесообразность контроля функции почек после начала комбинированной терапии и при дальнейшем лечении.

### *Периндоприл*

## Противодиабетические средства (инсулин, пероральные сахароснижающие средства)

Эпидемиологические исследования предполагают, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических 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 с почечной недостаточности.

## Некалийзберигаючи диуретики или диуретики, которые не хранят калий

У пациентов, принимающих диуретики, и особенно у тех, у кого нарушен водно-электролитный обмен, возможно чрезмерное снижение артериального давления после начала лечения ингибиторами АПФ. Вероятность развития гипотензивного эффекта снижается благодаря отмене диуретика, повышению объема циркулирующей крови (ОЦК), потреблению соли перед началом терапии

периндоприлом, которую следует начинать с низких доз с постепенным повышением.

При артериальной гипертензии, когда предварительно назначен 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 некалийсохраняющего диуретика. В любом случае необходимо контролировать функцию почек (уровень креатинина) в течение первых недель лечения ингибитором АПФ.

#### Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

Одновременное применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в день 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 классификации NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) и фракцией выброса <40%, которые ранее лечились ингибиторами АПФ и петлевым диуретиком. Перед назначением такой комбинации следует убедиться в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности. Рекомендуются тщательный мониторинг калиемии и креатининемии еженедельно во время первого месяца лечения и ежемесячно в дальнейшем.

#### Циклоспорин

При одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином повышается риск возникновения гиперкалиемии. Рекомендуется контроль уровня калия в сыворотке крови.

#### Гепарин

При одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином повышается риск возникновения гиперкалиемии. Рекомендуется контроль уровня калия в сыворотке крови.

#### *Индапамид*



Из-за риска возникновения гипокалиемии индапамид следует назначать с осторожностью в комбинации с препаратами, которые могут вызвать развитие пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes), такими как:

- антиаритмические препараты класса IA (хинидин, гидроквинидин, дизопирамид)
- антиаритмические препараты класса III (амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид, бретилиюм)
- некоторые нейролептики (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульпирид, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофенонов (дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (пимозид)
- другие препараты, такие как бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин, галофантрин, мизоластин, пентамидин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, винкамин внутривенно, метадон, астемизол, терфенадин.

Следует избегать снижения уровня калия в плазме крови и при необходимости его корректировать, контролировать QT-интервал.

Препараты, снижающие уровень калия (амфотерицин В (в), глюко- и минералокортикоиды (системного действия), тетракозактид, слабительные препараты (стимулируют перистальтику) повышают риск снижения калия в сыворотке (аддитивный эффект). Необходимо контролировать содержание калия в плазме крови и корректировать его при необходимости, в частности при одновременном применении с сердечными гликозидами. Рекомендуются применять слабительные препараты, которые не стимулируют перистальтику.

### Сердечные гликозиды

Низкие уровни калия усиливают токсические эффекты сердечных гликозидов. Поэтому необходимо проводить мониторинг уровня калия в плазме крови и ЭКГ-контроль, а также в случае необходимости пересмотреть терапию.

### Аллопуринол

Одновременное применение с индапамидом повышает риск возникновения реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Одновременное применение, по которому есть оговорка

### Периндоприл/индапамид/амлодипин

Имипраминоподобные (трициклические) антидепрессанты, нейролептики повышают гипотензивное действие и риск развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Другие антигипертензивные средства

Применение других антигипертензивных препаратов с Ко-Амлесса может вызвать дополнительное снижение артериального давления.

Кортикостероиды, тетракозактид (системное применение)

Ослабление антигипертензивного эффекта (из-за задержки воды и солей ГКС).

Периндоприл

Антигипертензивные средства и вазодилататоры: одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами может способствовать дополнительному снижению артериального давления.

Аллопуринол, цитостатики, иммуносупрессивные средства, системные кортикостероиды или прокаинамид: одновременное применение с ингибиторами АПФ повышает риск возникновения лейкопении.

Лекарственные средства для анестезии

Ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивное действие некоторых лекарственных средств для анестезии.

Диуретики

Предварительное лечение высокими дозами диуретиков может привести к обезвоживанию, что увеличивает риск гипотензии в начале терапии периндоприлом.

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вильдаглиптин): у пациентов, которым назначена комбинацию глиптину и ингибитора АПФ повышается риск возникновения ангиоэдемы вследствие того, что глиптин снижает активность дипептилпептидазы-IV (ДПП- iv).

Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

Препараты золота

Одновременное применение ингибиторов АПФ, включая периндоприл, и инъекционных препаратов золота (натрия ауротиомалат) изредка может вызвать реакции, подобные тем, что возникают при применении нитратов (симптомы:

покраснение лица (приливы), тошнота, рвота и гипотензия).

### Рацекадотрил

Известно, что ингибиторы АПФ (например, периндоприл) могут привести к развитию ангионевротического отека. Этот риск возрастает при одновременном применении с рацекадотрилом (лекарственным средством, которое применяют для лечения острой диареи).

### Ингибиторы mTOR (например сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

У пациентов, одновременно принимающих ингибиторы mTOR, повышается риск развития ангионевротического отека (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Индапамид*

Метформин может повлечь молочнокислого ацидоза вследствие развития функциональной почечной недостаточности, связанной с приемом диуретиков, особенно петлевых. Не следует назначать метформин, если уровень креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

### Йодоконтрастных средства

В случае дегидратации, связанной с применением диуретиков, риск развития острой почечной недостаточности возрастает, особенно при применении больших доз йодоконтрастных средств. К приему последних необходимо восстановить водный баланс.

### Кальций (соли)

Существует риск возникновения гиперкальциемии в связи со снижением элиминации кальция с мочой.

### Циклоспорин

Существует риск повышения концентрации креатинина без влияния на уровень циркулирующего циклоспорина, даже если нет дефицита воды и натрия.

### *Амлодипин*

### Влияние других лекарственных средств на амлодипин

### Ингибиторы CYP3A4

Одновременное применение амлодипина и мощных или умеренных ингибиторов СYP3A4 (ингибиторы протеаз, азольные противогрибковые средства, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к значимому повышению экспозиции амлодипина, что может привести к повышению риска возникновения гипотензии. Клиническое значение таких изменений может быть более выраженным у пациентов пожилого возраста. Может потребоваться клиническое наблюдение за состоянием пациента и подбор дозы.

### Грейпфрутовый сок

Не рекомендуется одновременно применять амлодипин и грейпфруты или грейпфрутовый сок, поскольку у некоторых пациентов биодоступность амлодипина может повышаться, что, в свою очередь, приводит к усилению гипотензивного действия.

### Кларитромицин

Кларитромицин является ингибитором СYP3A4. При одновременном применении кларитромицина с амлодипином повышается риск возникновения гипотензии, поэтому рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами при одновременном применении амлодипина с кларитромицином.

### Ингибиторы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих)

Ингибиторы (mTOR), такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами СYP3A. Амлодипин - ингибитор СYP3A слабого действия. Амлодипин может увеличивать воздействие ингибиторов mTOR при одновременном применении.

### Индукторы СYP3A4

При одновременном применении известных индукторов СYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может изменяться. Таким образом, следует контролировать артериальное давление и учитывать регулирования дозы как во время, так и после сопутствующего приема, особенно с мощными индукторами СYP3A4 (рифампицин, зверобой).

### Дантролен (инфузии)

У животных наблюдались желудочковые фибрилляции с летальным исходом и сердечно-сосудистый коллапс, что ассоциировалось с гиперкалиемией, после применения верапамила и дантролена в. Из-за риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать применения блокаторов кальциевых каналов, таких как

амлодипин, склонным к злокачественной гипертермии пациентам и при лечении злокачественной гипертермии.

### Влияние амлодипина на другие лекарственные средства

Гипотензивное действие амлодипина потенцирует гипотензивное действие других антигипертензивных средств.

### Такролимус

Существует риск повышения уровней такролимуса в крови при одновременном применении с амлодипином, однако фармакокинетический механизм такого взаимодействия полностью не установлен. Чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении амлодипина, необходим регулярный мониторинг уровня такролимуса в крови и, при необходимости, коррекция дозировки.

### Циклоспорин

Исследований взаимодействий циклоспорина и амлодипина при применении здоровым добровольцам или в других группах не проводилось, за исключением применения пациентам с трансплантированной почкой, у которых наблюдалось изменчивое повышение остаточной концентрации циклоспорина (в среднем на 0-40%). Для пациентов с трансплантированной почкой, которые применяют амлодипин, следует рассмотреть возможность мониторинга концентраций циклоспорина и, при необходимости, снизить дозу циклоспорина.

### Симвастатин

Одновременное применение многократных доз амлодипина 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводило к увеличению экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с применением только симвастатина. Для пациентов, принимающих амлодипин, дозу симвастатина следует ограничить до 20 мг в сутки.

Клинические исследования взаимодействия препарата показали, что амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина и варфарина.

## **Особенности применения**

Все приведенные ниже предостережения относительно отдельных компонентов, касаются также лекарственного средства Ко-Амлесса в целом.

### Особые предостережения

### Литий

Одновременное применение лития и комбинации периндоприла/индапамида обычно не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Калийсберегающие лекарственные средства, пищевые добавки, содержащие калий, или заменители соли с калием

Одновременное применение периндоприла с калийсберегающими лекарственными средствами или пищевыми добавками, содержащими калий, не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

Среди пациентов, принимавших 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 иммуносупрессоров, аллопурином, прокаинамидом или при сочетании этих факторов, особенно если есть нарушения функции почек. В некоторых таких пациентов отмечался развитие серьезных инфекционных заболеваний, в нескольких случаях - резистентных к интенсивной антибиотикотерапии. В случае назначения периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Также они извещать о любое проявление инфекционного заболевания (боль в горле, лихорадка) (см. Раздел «Побочные реакции»).

#### Гиперчувствительность/ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, сообщалось о редких случаях возникновения ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. Это может произойти в любое время во время лечения.

В таких случаях необходимо срочно прекратить прием периндоприла и установить необходимый контроль за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов. В случае распространения отека только в зоне лица и губ состояние пациента обычно улучшается без терапии, а для ослабления симптомов может быть полезным назначение антигистаминных препаратов.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. В случае, если отек распространяется на язык, голосовую щель или гортань с вероятностью возникновением обструкции дыхательных

путей, срочно необходима неотложная терапия, которая может включать подкожное введение раствора эпинефрина 1: 1000 (0,3-0,5 мл) и/или обеспечения проходимости дыхательных путей.

Сообщалось, что у пациентов негроидной расы ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек чем у пациентов других рас.

Пациенты с ангионевротический отек в анамнезе, который не был связан с применением ингибиторов АПФ, имеют повышенный риск его возникновения при приеме ингибиторов АПФ (см. Раздел «Противопоказания»).

У пациентов во время лечения ингибиторами АПФ наблюдались редкие случаи интестинальной ангиоэдемы. У таких пациентов появлялся боль в животе (с тошнотой и рвотой или без них); в некоторых случаях предварительного ангионевротического отека лица не наблюдалось, а уровень С-1 эстеразы был в норме. Диагноз интестинальной ангиоэдемы было установлено во время компьютерной томографии, ультразвукового исследования или хирургического вмешательства. После отмены ингибитора АПФ симптомы ангионевротического отека исчезали. При проведении дифференциальной диагностики абдоминальной боли, возникающей у пациентов на фоне приема ингибиторов АПФ, необходимо учитывать вероятность возникновения интестинальной ангиоэдемы.

### Сакубитрил/валсартан

Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано, так как повышает риск развития ангионевротического отека. Начинать применение сакубитрилу/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 сакубитрилу/валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### Ингибиторы mTOR

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином повышает риск развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, с нарушением дыхания или без нарушения) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Необходимо соблюдать осторожность в начале применения рацекадотрилу, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимусу) и вилдаглиптину пациентам, которые уже принимают ингибитор АПФ.

## Анафилактоидные реакции во время десенсибилизирующей терапии

Сообщалось о единичных случаях возникновения продолжительных анафилактоидных реакций, угрожающих жизни, у пациентов во время приема ингибиторов АПФ в ходе десенсибилизирующей терапии препаратами, содержащими яд пчел, ос. Ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью пациентам с аллергией после проведения десенсибилизации и избегать их назначения в ходе иммунотерапии средствами, содержащими ядовитые вещества животного происхождения.

Однако у пациентов, нуждающихся в назначении как ингибиторов АПФ, так и десенсибилизирующей терапии, таких реакций можно избежать благодаря временному прекращению применения ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа до проведения десенсибилизации.

## Анафилактоидные реакции во время плазмафереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)

Изредка у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время проведения плазмафереза ЛПНП с использованием декстрансульфатом, наблюдалось возникновение опасных для жизни анафилактических реакций. Развития последних можно избежать, если перед проведением каждого плазмафереза временно прекращать лечение ингибиторами АПФ.

## Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Сообщалось о случаях возникновения анафилактоидных реакций у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время пребывания на гемодиализе с использованием высокопроточных полиакриловых мембран (например AN 69®). Таким пациентам следует применять другой тип диализных мембран или назначать другой класс антигипертензивных препаратов.

## Первичный альдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не отвечают на лечение антигипертензивными препаратами, которые действуют путем ингибирования РААС. Поэтому таким пациентам применять этот препарат не рекомендуется.

## Печеночная энцефалопатия

Индапамид У пациентов с нарушением функции печени применение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может вызвать печеночную энцефалопатию. В таком случае применение диуретиков следует немедленно прекратить.

## Фотосенсибилизация



Сообщалось о случаях реакций фотосенсибилизации у пациентов, принимавших тиазидные и тиазидоподобные диуретики (см. Раздел «Побочные реакции»). В случае возникновения таких реакций лечение диуретиками рекомендуется прекратить. При необходимости возобновления приема диуретиков следует защитить уязвимые участки от солнца или источников искусственного ультрафиолета.

### Функция почек

- Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) лечение препаратом противопоказано.
- Пациентам с почечной недостаточностью умеренной степени (клиренс креатинина <60 мл/мин) противопоказана терапия препаратом Ко-Амлесса, содержащий комбинацию периндоприла/индапамида в дозе 8 мг/2,5 мг (то есть Ко-Амлесса 8 мг/2,5 мг/5 мг и 8 мг/2,5 мг/10 мг).
- Если у пациентов с артериальной гипертензией без видимых признаков нарушения функции почек возникли лабораторные признаки почечной недостаточности, прием препарата необходимо прекратить; возможно восстановление лечения меньшей дозой или одной из составляющих препарата.
- Таким пациентам необходимо проводить регулярный контроль калия и креатинина: через 2 недели от начала лечения и впоследствии каждые 2 месяца в период терапевтической стабилизации. Случаи возникновения почечной недостаточности наблюдались преимущественно у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или нарушениями функции почек, включая стеноз артерии почек.
- Эту комбинацию не рекомендуется применять пациентам с двусторонним стенозом артерий почек или стенозом артерии единственной почки.
- Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (при сердечной недостаточности, дефицита воды и электролитов): значительная стимуляция РААС наблюдалась во время четко выраженного дефицита воды и электролитов (строгая бессолевая диета или длительное лечение диуретиками) у пациентов с низким артериальным давлением, в случае стеноза артерий почек, застойной сердечной недостаточности или у пациентов с циррозом печени с отеками и асцитом.

Блокировка этой системы ингибитором АПФ, особенно во время первого приема и в течение первых двух недель лечения, может вызвать резкое снижение артериального давления и/или повышение уровня креатинина в плазме крови, что подтверждает наличие функциональной почечной недостаточности. Иногда это может иметь острое начало и появиться в любое время. В таких случаях лечение следует начинать с более низкой

дозы с постепенным ее повышением. У пациентов с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями значительное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

- Тиазидные и тиазидоподобные диуретики демонстрируют наибольшую эффективность, если нет нарушений функции почек или нарушение незначительны (уровень креатинина ниже примерно 25 мг/л, то есть 220 мкмоль/л у взрослых).

У пациентов пожилого возраста уровень креатинина в плазме крови должно соответствовать возрасту, массе тела и пола.

- Гиповолемия, вызванная потерей воды и натрия вследствие приема диуретиков в начале лечения, приводит к снижению клубочковой фильтрации. В результате может наблюдаться повышение уровня мочевины и креатинина в крови. Такая транзиторная функциональная почечная недостаточность не имеет последствий у пациентов с нормальной функцией почек, но может усилить имеющуюся почечную недостаточность.
- Пациентам с почечной недостаточностью можно применять амлодипин в обычных дозах. Колебания концентрации амлодипина в плазме крови не зависят от степени почечной недостаточности.
- Исследование применения препарата Ко-Амлесса пациентам с нарушениями функции почек не проводилось. Для пациентов с почечной недостаточностью дозы препарата Ко-Амлесса должен соответствовать отдельно подобранным дозам монокомпонентов.

### Гипотензия, дефицит воды и электролитов

Существует риск внезапного снижения артериального давления у пациентов с дефицитом натрия (в частности у пациентов со стенозом почечных артерий). Поэтому необходимо систематически проверять состояние пациентов о симптомах дефицита воды и электролитов, которые могут возникнуть при рвоте или диарее. У таких пациентов необходимо регулярно контролировать уровень электролитов в плазме крови.

При возникновении выраженной гипотензии может потребоваться внутривенное введение изотонического раствора хлорида натрия. Транзиторная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови (ОЦК) и нормализации артериального давления лечение может быть начато с низкой дозы или одним из компонентов препарата.

## Уровни натрия

- Лечение любым диуретиком может вызвать снижение уровня натрия в плазме крови, что, вероятно, приведет к серьезным последствиям. Сначала снижение концентрации натрия может быть бессимптомным, поэтому следует регулярно проводить лабораторный мониторинг этого показателя. Более частый контроль необходим для пациентов пожилого возраста и пациентов с циррозом печени (см. Разделы «Побочные реакции» и «Передозировка»).
- гипонатриемия с гиповолемией может быть причиной дегидратации и ортостатической гипотензии. Сопутствующая потеря хлорид-ионов может привести к вторичному компенсаторного метаболического алкалоза: частота и степень этого эффекта незначительны.

## Уровни калия

- Лечение комбинацией индапамида с периндоприлом и амлодипином не исключает вероятности возникновения гипокалиемии, в частности у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и при применении любого антигипертензивного препарата вместе с диуретиком, следует регулярно проводить мониторинг уровня калия в плазме крови.
- Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, поскольку подавляют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек эффект, как правило, незначителен. К факторам риска возникновения гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, нарушение функции почек, возраст более 70 лет, сахарный диабет, интеркуррентные состояния, такие как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорид), пищевых добавок, содержащих калий, или его соли с калием; прием других препаратов, вызывающих повышение концентрации калия в плазме крови (например гепарин, триметоприм или тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол, особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина, ацетилсалициловая кислота  $\geq 3$  г/сут, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус). Применение пищевых добавок, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков или заменителей соли с калием, особенно пациентам с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в плазме крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, иногда летальные, аритмии. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина следует применять с осторожностью пациентам, которые получают ингибиторы АПФ, тщательно контролировать функцию почек и регулярно определять уровень калия в

сыворотке крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

- Снижение уровня калия в плазме крови и гипокалиемия является основным риском при применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Необходимо предотвращать возникновение гипокалиемии ( $<3,4$  ммоль/л) у пациентов с высоким риском (пациенты пожилого возраста и/или те, что недостаточно питаются, пациенты, которые принимают много лекарственных средств, пациенты с циррозом печени, сопровождающееся отеками и асцитом, пациенты с ИБС и пациенты с сердечной недостаточностью). В случае возникновения гипокалиемии повышается кардиотоксичность сердечных гликозидов и риск возникновения нарушений ритма. Пациенты, имеющие удлиненный интервал QT врожденного или ятрогенного генеза, также относятся к группе риска. Гипокалиемия, как и брадикардия, могут способствовать развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, в том числе пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть летальной.

Во всех этих случаях необходим более частый контроль уровня калия в плазме крови. Первое определение этого показателя следует сделать в течение первой недели лечения.

В случае снижения уровня калия в сыворотке крови необходима его коррекция.

### Уровень кальция

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение кальция с мочой и приводить к незначительному и временному повышению уровня кальция в плазме. Заметно повышенный уровень кальция может быть следствием предварительно недиагностированного гиперпаратиреоза. Лечение следует прекратить до обследования функции паратиреоидных желез (см. Раздел «Побочные реакции»).

### Двойная блокада РААС

Имеются сообщения что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном увеличивает риск артериальной гипотензии, обмороки, инсульта, гиперкалиемии и нарушения функции почек (в том. Ч. Острой почечной недостаточности), у восприимчивых лиц, особенно при одновременном приеме препаратов, влияющих на РААС.

Пациентам с сахарным диабетом, или с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) одновременный прием с

алискиреном противопоказан (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» ).

Комбинация ингибиторов АПФ, блокатора рецепторов ангиотензина II или алискиреном через двойную блокаду РААС не рекомендуется (см. Разделы «Фармакологические» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Если применение двойной блокады считается абсолютно необходимым, лечение следует проводить только под наблюдением врача и при условии частого тщательного контроля функции почек, электролитов и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

### Реноваскулярная гипертензия

Лечением реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Однако для пациентов с реноваскулярной гипертензией, которые ждут операцию или в которых такая операция невозможна, могут быть полезными ингибиторы АПФ.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной 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 артерии почек.

Если препарат Ко-Амлесса назначен пациентам с диагностированным стенозом артерии почек или подозрением на него, терапию необходимо начинать в условиях стационара с низких доз, контролируя уровень калия. У некоторых пациентов наблюдалось развитие функциональной почечной недостаточности, которая была обратимой после отмены лечения.

Пациентам с существующим или предполагаемым стенозом артерии почек, не следует применять дозы 8 мг/2,5 мг/5 мг и 8 мг/2,5 мг/10 мг, так как лечение следует начинать в условиях стационара с меньшей дозы.

### Кашель

Сообщалось о возникновении сухого кашля на фоне лечения ингибиторами АПФ. Этот кашель является длительным и прекращается после отмены препарата. При

возникновении этого симптома следует принимать во внимание ятрогенную этиологию кашля. Если терапия ингибитором АПФ является желанной, можно рассматривать вопрос о продлении терапии.

### Атеросклероз

Риск возникновения гипотензии у всех пациентов, но с особой осторожностью следует назначать периндоприл пациентам с ИБС или недостаточностью мозгового кровообращения. В таких случаях лечение следует начинать с низкой дозы.

### Гипертонический криз

Безопасность и эффективность применения амлодипина пациентам в состоянии гипертонического кризиса не изучались.

### Сердечная недостаточность/сердечная недостаточность тяжелой степени

Пациентам с сердечной недостаточностью амлодипин следует назначать с осторожностью. В длительном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени (III, IV класс по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов хронической сердечной недостаточности - NYHA) частота случаев развития ангионевротического отека легких при применении амлодипина была выше по сравнению с плацебо (см. раздел «Фармакологические»). Антагонисты кальция, включая амлодипин, необходимо назначать с осторожностью пациентам с застойной сердечной недостаточностью, так как они повышают риск возникновения кардиоваскулярных осложнений и летального исхода.

У пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени (IV степень) лечение необходимо начинать под наблюдением врача с пониженной начальной дозы. Лечение  $\beta$ -блокаторами у пациентов с артериальной гипертензией и коронарной недостаточностью не следует прекращать: ингибитор АПФ добавляют к  $\beta$ -блокатору.

### Стеноз аортального или митрального клапанов/гипертрофическая кардиомиопатия

Необходимо с осторожностью назначать ингибиторы АПФ пациентам с обструкцией выхода из левого желудочка.

### Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (из-за тенденции к спонтанному повышению уровня калия) лечение следует начинать под

контролем со сниженной начальной дозы.

У больных сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические средства или получают инсулин, следует тщательно контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в течение первого месяца терапии ингибитором АПФ.

У больных сахарным диабетом важно контролировать уровень глюкозы в крови, в частности когда уровень калия снижен.

### Расовые особенности

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, вероятно, менее эффективно снижает артериальное давление у темнокожих пациентов с гипертензией, чем у других лиц, что, возможно, объясняется низким уровнем ренина в крови этих пациентов.

### Хирургическое вмешательство/анестезия

Ингибиторы АПФ могут вызвать гипотензию при проведении анестезии, особенно при применении анестетика, который приводит к снижению артериального давления. Поэтому при лечении ингибиторами АПФ длительного действия, такими как периндоприл, препарат рекомендуется, если это возможно отменить за одни сутки до хирургического вмешательства.

### Печеночная недостаточность

Редко прием ингибиторов АПФ связан с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и развивается в скоротечный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм возникновения этого синдрома неизвестен. Пациентам, у которых на фоне приема ингибитора АПФ развивается желтуха или происходит значительное повышение уровня печеночных ферментов, следует прекратить прием ингибитора АПФ и провести соответствующее медицинское обследование и лечение (см. Раздел «Побочные реакции»).

У пациентов с нарушением функции печени наблюдаются удлиненный период полувыведения амлодипина и высокое значение AUC; рекомендаций по дозированию нет. Лечение амлодипином необходимо начинать с низких доз, соблюдая осторожность в начале терапии и при повышении доз. Пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени могут потребоваться постепенный подбор доз и тщательный мониторинг.

Исследования применения препарата Ко-Амлесса пациентам с нарушением функции печени не проводились. Поскольку известно об эффекте компонентам

препарата Ко-Амлесса, это лекарственное средство противопоказан пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени и должен применяться с осторожностью при легких и умеренных нарушениях функции печени.

### Мочевая кислота

У пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты возможно увеличение количества приступов подагры.

### Спортсмены

Спортсменам следует учитывать, что препарат содержит активное вещество (индапамид), которая может вызвать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

### Хориоидальной выпот, острая миопия и вторичная глаукома

Лекарственные средства, содержащие сульфаниламиды или производные сульфонамида, могут вызвать идиосинкратический реакцию, что приводит к хориоидальной выпота с дефектом зрительного поля, транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают начало резкого снижения остроты зрения или глазной боли и обычно возникают в течение нескольких часов до нескольких недель после начала приема препарата. Нелеченная острая глаукома может привести к окончательной потере зрения. Первичным лечением является прекращение приема препаратов можно быстрее. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться быстрое медицинское или хирургическое лечение. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы может быть аллергия на сульфонамид или пенициллин в анамнезе.

### Пациенты пожилого возраста

Перед началом лечения следует проверить функцию почек и уровень калия. Для снижения риска возникновения внезапной гипотензии, особенно при наличии дефицита воды или электролитов, начальную дозу корректируют в зависимости от ответа артериального давления на лечение. Повышать дозы пациентам пожилого возраста следует с осторожностью (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

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

Влияние лекарственного средства Ко-Амлесса на способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами не



изучали. Периндоприл и индапамид не влияют на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами. Но у некоторых пациентов могут возникать индивидуальные реакции, связанные со снижением артериального давления.

Амлодипин может незначительно или умеренно влиять на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Возможно нарушение реакции в случае возникновения у пациента головокружения, головной боли, слабости, утомляемости или тошноты.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### Беременность

Лекарственное средство Ко-Амлесса противопоказан беременным или женщинам, планирующим беременность.

### *Предостережения, связанные с периндоприлом*

Убедительных эпидемиологических доказательств тератогенного риска при применении ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности нет, однако нельзя исключать некоторое повышение этого риска. В случаях, когда продолжение лечения гипотензивными лекарственными средствами считается обязательным, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные антигипертензивные препараты, которые имеют подтвержденные данные о безопасности при применении в период беременности. Если в период лечения подтверждается беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения беременным.

Известно, что прием ингибиторов АПФ в течение II и III триместров беременности оказывает токсическое воздействие на эмбрион (нарушение функции почек, маловодие, замедление формирования костной ткани черепа) и на организм новорожденного ребенка (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если же прием ингибиторов АПФ имел место во II и III триместрах, рекомендуется ультразвуковое обследование функции почек и строения черепа новорожденного.

За новорожденными, чьи матери в период беременности принимали ингибиторы АПФ, следует тщательно наблюдать для своевременного выявления и коррекции артериальной гипотензии (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности

применения»).

#### *Предостережения, связанные с индапамидом*

Количество данных (менее 300 случаев беременности) по применению индапамида при беременности ограничено. Следствием длительного применения тиазидных диуретиков на III триместра может быть снижение ОЦК беременной женщины и маточно-плацентарного кровенаполнения, что может привести фетоплацентарную ишемию и задержку развития плода. Исследования на животных не свидетельствуют о прямой или косвенный вредные эффекты на репродукцию.

В качестве меры пресечения, желательно избегать применения индапамида при беременности.

#### *Предостережения, связанные с амлодипином*

Некоторые данные о применении амлодипина при беременности свидетельствуют о том, что амлодипин или другие антагонисты рецепторов кальция вредно влияют на развитие плода. Однако есть риск длительного действия. В исследованиях на животных наблюдали репродуктивной токсичности при высоких дозах.

#### Период кормления грудью

Лекарственный препарат противопоказан в период кормления грудью.

#### *Предостережения, связанные с периндоприлом*

Нет достаточной информации по применению периндоприла в период кормления грудью.

#### *Предостережения, связанные с индапамидом*

Информации о проникновении индапамида / метаболитов в грудное молоко недостаточно. Может возникнуть повышенная чувствительность к производным сульфонамида и гипокалиемия. Нельзя исключать риск для новорожденных / младенцев. Индапамид относится к тиазидных диуретиков, которые в период кормления грудью подавляют выделение молока.

Индапамид противопоказан во время кормления грудью.

#### *Предостережения, связанные с амлодипином*

Амлодипин проникает в грудное молоко. Доля материнской дозы, которую получает ребенок, оценивается в 3-7%, максимум - 15%. Влияние амлодипина на

младенцев неизвестно.

## Фертильность

### *Предостережения, связанные с периндоприлом и индапамидом*

Исследования репродуктивной токсичности не показали влияния на фертильность у самок и самцов крыс. Влияние на фертильность человека отсутствует.

### *Предостережения, связанные с амлодипином*

Сообщалось о обратные биохимические изменения головки сперматозоидов у некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов. Клинических данных относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность недостаточно. В одном исследовании на крысах выявлено неблагоприятное влияние на фертильность самцов.

## **Способ применения и дозы**

### Дозировка

Для перорального применения.

1 таблетка препарата Ко-Амлесса в сутки однократно, желательно утром перед приемом пищи.

Применение фиксированной комбинации не предусмотрено для начальной терапии.

В случае необходимости дозу препарата Ко-Амлесса можно изменить или может быть рекомендован индивидуальный подбор доз отдельно по каждому компоненту.

В случае необходимости пациент может разделить таблетку Ко-Амлесса по 4 мг /1,25 мг /10 мг Ко-Амлесса по 8 мг /2,5 мг /10 мг на уровне дозы, положив ее на ровную поверхность чертой вверх и нажав двумя пальцами с обеих сторон от риски. В таблетках дозировки по 2 мг /0,625 мг /5 мг риска предназначена для облегчения разламывания для легкого проглатывания и не предусмотрена для деления таблетки на равные части.

Максимальная рекомендованная доза Ко-Амлесса - 8 мг /2,5 мг /10 мг в день.

*Пациенты с нарушением функции почек (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Особенности применения»)*

При почечной недостаточности тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл /мин) лечение препаратом противопоказано.

Пациентам с почечной недостаточностью умеренной степени (клиренс креатинина - 30-60 мл /мин) назначение препарата Ко-Амлесса в дозах 8 мг /2,5 мг /5 мг и 8 мг /2,5 мг /10 мг противопоказано. Таким пациентам рекомендуется индивидуальное титрование дозы за монокомпонентов. Обычное медицинское наблюдение должно включать тщательный контроль уровня креатинина и калия.

Одновременное применение с алискиреном пациентам с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <60 мл /мин /1,73 м<sup>2</sup>) противопоказано (см. «Противопоказания»).

#### *Пациенты с нарушениями функции печени*

Пациентам с тяжелым нарушением функции печени лечения Ко-Амлесса противопоказано. Препарат Ко-Амлесса следует назначать с осторожностью пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции печени в связи с отсутствием рекомендаций по дозировке амлодипина.

#### *Пациенты пожилого возраста (см. Раздел «Особенности применения»)*

Следует учитывать, что вывод периндоприлата у пациентов пожилого возраста снижается. Назначение препарата Ко-Амлесса пациентам пожилого возраста возможно с учетом функции почек (см. Раздел «Противопоказания»).

#### **Дети**

Данные по безопасности и эффективности применения препарата Ко-Амлесса детям отсутствуют, поэтому его не применяют этой возрастной группе.

#### **Передозировка**

Данные о передозировке препарата Ко-Амлесса отсутствуют.

При применении комбинации периндоприл / индапамид частой нежелательной реакцией при передозировке является артериальная гипотензия, также возможна рефлекторная тахикардия, которая иногда сопровождается тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания, олигурией, которая может прогрессировать до анурии (вследствие гиповолемии). Могут возникать нарушения водно-электролитного баланса (снижение уровня калия и натрия в плазме крови).

Меры первой помощи включают быстрое выведение препарата из организма: промывание желудка и / или назначение активированного угля, а затем восстановление водно-электролитного баланса в условиях стационара, пока эти показатели не вернуться в пределы нормы.

В случае возникновения значительной гипотензии пациенту следует придать горизонтальное положение с низким изголовьем. При необходимости вводят изотонический раствор внутривенно или используют любой другой способ восстановления объема крови.

Периндоприлат, активную форму периндоприла, можно удалить из организма с помощью гемодиализа. Поскольку амлодипин плотно связан с белками, диализ, вероятно, не будет полезным.

Данные по умышленного передозировки амлодипина ограничены.

Согласно имеющимся данным можно предположить, что прием очень больших доз приведет к чрезмерной периферической вазодилатации и рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной, вероятно, длительную системную гипотезию и шок с летальным исходом.

Клинически выраженная гипотензия, вызванная передозировкой амлодипина, требует активного кардиоваскулярной помощи, в частности частого контроля функции сердца и дыхательной функции, поднятия нежных конечностей, а также мониторинга ОЦК и мочеиспускания.

Назначение вазоконстриктора может быть полезным для восстановления тонуса сосудов и артериального давления, если отсутствуют противопоказания. Введение кальция глюконата может помочь устранению последствий блокады кальциевых каналов.

В некоторых случаях промывание желудка целесообразно. Исследование с участием здоровых добровольцев показало, что в результате применения активированного угля через 2 часа после приема 10 мг амлодипина снижается скорость абсорбции амлодипина в организме. Поскольку амлодипин имеет высокий уровень связывания с белками крови, гемодиализ признан неэффективным.

## **Побочные реакции**

Наиболее частыми побочными реакциями, которые наблюдались при применении периндоприла, индапамида и амлодипина отдельно, являются: головокружение, головная боль, парестезии, вертиго, сонливость, нарушение зрения, звон в ушах, пальпитация, приливы, артериальная гипотензия (и

связанные с ней симптомы), кашель, одышка, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в животе, запор, диарея, извращение вкуса (дисгевзия), диспепсия, тошнота, рвота), зуд, кожные высыпания, макулопапулезная сыпь, судороги мышц, астения, отек лодыжек, отек и утомляемость.

Во время лечения периндоприлом, индапамидом или амлодипином наблюдались нижеприведенные побочные реакции, которые по частоте распределены следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); Не часто ( $> 1/1000$ ,  $<1/100$ ) редко ( $> 1/10000$ ,  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ); неизвестно (нельзя определить по имеющейся информации).

Система органов	Побочные реакции	Частота		
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
Инфекции и инвазии	ринит	Очень редко		Не часто
Со стороны системы крови и лимфатической системы	эозинофилия	Неизвестно <sup>1</sup>		
	агранулоцитоз <sup>2</sup>	Очень редко	Очень редко	
	апластическая анемия		Очень редко	
	панцитопения	Очень редко		
	лейкопения	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	нейтропения <sup>2</sup>	Очень редко		
	гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко	
	тромбоцитопения <sup>2</sup>	Очень редко	Очень редко	Очень редко
Со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности (преимущественно дерматологические, у пациентов, склонных к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезная сыпаний)		Часто	Очень редко

нарушение метаболизма и расстройства питания	Гипогликемия <sup>3</sup>	Не часто <sup>1</sup>		
	Гиперкалиемия, обратная при отмене <sup>2)</sup>	Не часто <sup>1</sup>		
	Гипонатриемия <sup>2</sup>	Не часто <sup>1</sup>	Неизвестно	
	гиперкальциемия		Очень редко	
	Потеря калия при гипокалиемии, особенно серьезная, у некоторых пациентов с высоким риском <sup>2)</sup>		Неизвестно	
Психические расстройства	бессонница			Не часто
	расстройства настроения	Не часто		Не часто
	депрессия			Не часто
	расстройства сна	Не часто		
	спутанность сознания	Очень редко		Редко
Со стороны нервной системы	головокружение	Часто		Часто
	головная боль	Часто	Редко	Часто
	Тремор			Не часто
	гипестезия			Не часто
	парестезии	Часто	Редко	Не часто
	гипертония			Очень редко
	периферическая невропатия			Очень редко
	экстрапирамидное расстройство			Неизвестно
	ухудшение вкуса	Часто		Не часто
	сонливость	Не часто <sup>1</sup>		Часто

обморок	Не часто <sup>1</sup>	Неизвестно	Не часто	
Инсульт, возможно вторичный по чрезмерной гипотензии у пациентов с высоким риском 2)	Очень редко			
Возникновение печеночной энцефалопатии при печеночной недостаточности 3)		Неизвестно		
Со стороны органов зрения	ухудшение зрения	Часто	Неизвестно	Часто
	Миопия <sup>2)</sup>		Неизвестно	
	размытое зрение		Неизвестно	
	хориоидальной выпот		Неизвестно	
о стороны органов слуха и вестибулярного аппарата	Вертиго	Часто	Редко	
	Звон в ушах	Часто		Не часто
Со стороны сердца	ощущение сердцебиения	Не часто <sup>1</sup>		Часто
	тахикардия	Не часто <sup>1</sup>		Не часто
	Стенокардия <sup>2</sup>	Очень редко		
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, артериальную фибрилляции)	Очень редко	Очень редко	



Инфаркт миокарда, возможно после чрезмерной гипотензии у пациентов с высоким риском 2)	Очень редко		Очень редко	
Пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (потенциально летальная) 4)		Неизвестно		
3 боку судин	приливы			Часто
	Артериальная гипотензия (и проявления, связанные с гипотонией) 2)	Часто	Очень редко	Не часто
	васкулит	Не часто1)		Очень редко
	Феномен Рейно	Неизвестно		
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Кашель2	Часто		Не часто
	одышка	Часто		Часто
	Бронхоспазм	Не часто		
	эозинофильная пневмония	Очень редко		
Со стороны пищеварительного тракта	Боль в животе	Часто		Часто
	Запор	Часто	Редко	Часто
	Диарея	Часто		Часто
	диспепсия	Часто		Часто
	тошнота	Часто	Редко	Часто
	рвота	Часто	Не часто	Не часто
	Сухость во рту	Не часто	Редко	Не часто
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко	Очень редко
Гастрит			Очень редко	

гипертрофический гингивит			Очень редко	
Со стороны пищеварительной системы	Гепатит2	Очень редко	Неизвестно	
	желтуха			Очень редко
	Нарушение функции печени		Очень редко	
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	отек Квинке			Очень редко
	Ангioneвротический отек 2)	Не часто	Очень редко	Очень редко
	зуд	Часто		Не часто
	высыпания	Часто		Не часто
	Макулопапулезная сыпь		Часто	
	Крапивница 2	Не часто	Очень редко	Не часто
	Экзантема			Не часто
	Алопеция			Не часто
	пурпура		Не часто	Не часто
	обесцвечивание кожи			Не часто
	гипергидроз	Не часто		Не часто
	реакция фоточувствительности	Не часто1	Неизвестно	Очень редко
	пемфигоид	Не часто1		
	Усиление симптомов псориаза	Редко1		
	мультиформная эритема	Очень редко		Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз		Очень редко	Неизвестно
	эксфолиативный дерматит			Очень редко
	Синдром Стивенса- Джонсона		Очень редко	Очень редко

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	судороги мышц	Часто		Часто
	Отек лодыжки			Часто
	Осложнения уже имеющегося острого диссеминированного красной волчанки		Неизвестно	
	артралгия	Не часто1		Не часто
	миалгия	Не часто1		Не часто
	Боль в спине			Не часто
	Со стороны мочевыводящей системы	почечная недостаточность	Не часто	
Острая почечная недостаточность		Очень редко	Очень редко	
Нарушение мочеиспускания, никтурия, повышение частоты мочеиспускания				Не часто
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	эректильная дисфункция	Не часто		Не часто
	гинекомастия			Не часто
Общие реакции и нарушения в месте введения	Астения	Часто		Не часто
	Боль в груди	Не часто1		Не часто
	Боль			Не часто
	недомогание	Не часто1		Не часто
	периферические отеки	Не часто1		Дуже часто
	пирексия	Не часто1		
	утомляемость		Редко	Часто
Исследования	Повышение уровня мочевины в плазме крови	Не часто1		
	Повышение уровня креатинина в плазме крови	Не часто1		

Повышение уровня билирубина в плазме крови	Редко			
Повышение уровня ферментов печени	Редко	Неизвестно	Очень редко <sup>5)</sup>	
Снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов <sup>2)</sup>	Очень редко			
Повышение уровня глюкозы в плазме крови		Неизвестно	Очень редко	
Повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови		Неизвестно		
Удлинение интервала QT на ЭКГ <sup>3)</sup>		Неизвестно		
Увеличение или уменьшение массы тела			Не часто	
Травмы, отравления и осложнения после процедур	Падение	Не часто <sup>1)</sup>		

1) Частота побочных реакций рассчитана на основании спонтанных сообщений в течение клинических исследований.

2) См. «Особенности применения».

3) См. раздел «Противопоказания».

4) См. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения».

5) В основном с холестазом.

Сообщалось о случаях синдрома неадекватной секреции АДГ (СНС АДГ). СНС АДГ можно рассматривать как очень редко, но возможно осложнение, связанное с терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

### Отчет о подозреваемых побочных реакции

Отчет о предполагаемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет вести непрерывное наблюдение соотношение «польза / риск» лекарственного средства. Специалисты в области здравоохранения обязаны подавать информацию о любых предполагаемых побочных реакциях с помощью национальной системы отчетности.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 ° C в оригинальной упаковке для защиты от действия света и влаги. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

КРКА, д.д., Ново место, Словения / KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

КРКА Польша Сп. с о.о, Польша / KRKA Polska Sp.z o.o, Poland.

ТАД Фарма ГмбХ, Германия / TAD Pharma GmbH, Germany.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения / Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Ул. Ровнолегла 5, 02-235 Варшава, Польша / ul. Rownolegla 5, 02-235 Warsaw, Poland.

Хайнц-Лохманн-Штрассе, 5, 27472, г.. Куксхавен, Германия / Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Germany.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).