

КРКА



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ КО-АМЛЕССА

Торговое название препарата: Ко-Амлесса

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит:

активные вещества:

таблетки 2 мг/5 мг/0,625 мг: периндоприла терт-бутиламин 2 мг, амлодипина бесилат 6,935 мг (эквивалентно амлодипину 5 мг), индапамид 0,625 мг;

таблетки 4 мг/5 мг/1,25 мг: периндоприла терт-бутиламин 4 мг, амлодипина бесилат 6,935 мг (эквивалентно амлодипину 5 мг), индапамид 1,25 мг;

таблетки 4 мг/10 мг/1,25 мг: периндоприла терт-бутиламин 4 мг, амлодипина бесилат 13,87 мг (эквивалентно амлодипину 10 мг), индапамид 1,25 мг;

таблетки 8 мг/5 мг/2,5 мг: периндоприла терт-бутиламин 8 мг, амлодипина бесилат 6,935 мг, (эквивалентно амлодипину 5 мг), индапамид 2,5 мг;

таблетки 8 мг/10 мг/2,5 мг: периндоприла терт-бутиламин 8 мг, амлодипина бесилат 13,87 мг, (эквивалентно амлодипину 10 мг), индапамид 2,5 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая тип 102, целлюлоза микрокристаллическая тип 112, крахмал прежелатинизированный тип 1500, натрия крахмала гликолят, кальция хлорид гексагидрат, натрия гидрокарбонат, кремния диоксид коллоидный гидратированный, магния стеарат.

Описание:

Таблетки 2 мг/5 мг/0,625 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, белого или почти белого цвета.

Таблетки 4 мг/5 мг/1,25 мг: белые до почти белые, круглые, слегка двояковыпуклые таблетки со скошенными краями.

Таблетки 4 мг/10 мг/1,25 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, белого или почти белого цвета.

Таблетки 8 мг/5 мг/2,5 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки со скошенным краем, белого или почти белого цвета.

Таблетки 8 мг/10 мг/2,5 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки со скошенными краями и риской на одной стороне, белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Антигипертензивное средство (Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин. Ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы. АКФ ингибиторы в комбинации с другими препаратами).

Код АТХ: C09BX01

Фармакологические свойства

Ко-Амлесса — комбинированный препарат, содержащий периндоприла эрбумин (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)), индапамид (тиазидоподобный диуретик) и амлодипин (блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)). Препарат Ко-Амлесса сочетает в себе свойства каждого из действующих веществ, которые обладают при этом потенцирующим действием.

Фармакодинамика

Амлодипин

Амлодипин — БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки

сосудистой стенки. Антигипертензивное действие амлодипина обусловлено прямым расслабляющим эффектом на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Механизм антиангинального действия амлодипина до конца не изучен, предположительно он связан со следующими эффектами:

- вызывает расширение периферических артериол, снижая общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) – постнагрузку, что приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде;
- вызывает расширение коронарных артерий и артериол как в интактных, так и в ишемизированных участках миокарда, что увеличивает поступление кислорода в миокард, в том числе у пациентов со стенокардией Принцметала.

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) прием амлодипина 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (АД) (в положении «лежа» и «стоя») в течение 24 часов. Антигипертензивное действие развивается медленно, в связи с чем, развитие острой артериальной гипотензии нехарактерно. У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз в сутки повышает толерантность к физической нагрузке, время до развития приступа стенокардии и до «ишемической» депрессии сегмента ST, снижает частоту приступов стенокардии и потребность в приеме нитроглицерина (короткодействующие формы). Амлодипин не оказывает влияния на показатели липидного профиля и не вызывает изменения гиполипидемических показателей плазмы крови. Препарат может применяться у пациентов с бронхиальной астмой (БА), сахарным диабетом (СД) и подагрой.

Индапамид

Индапамид является производным сульфонида. По фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению экскреции почками ионов натрия и хлора, и в меньшей степени ионов калия и магния, *усиливая тем самым диурез и снижая АД.*

В режиме монотерапии антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 часов и проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие. Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС. На фоне приема индапамида уменьшается гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Индапамид не влияет на концентрацию липидов в плазме крови (триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности), на показатели углеводного обмена (в том числе у пациентов с СД).

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая превращает ангиотензин I в сосудосуживающее вещество – ангиотензин II, а также разрушает брадикинин, обладающий сосудорасширяющими свойствами, до неактивного гептапептида.

В результате периндоприл обеспечивает следующие эффекты:

- снижает секрецию альдостерона;
- увеличивает активность ренина плазмы крови по принципу «отрицательной» обратной связи;
- при длительном применении снижает ОПСС – постнагрузку сердца, что обусловлено, в основном, действием на мышечные и почечные сосуды. Снижение ОПСС не сопровождается задержкой натрия и воды и не вызывает рефлекторную тахикардию.

Исследование показателей гемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выявило:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;

- увеличение сердечного выброса и сердечного индекса;
- увеличение периферического кровотока в мышцах.

Кроме того, было отмечено улучшение результатов пробы с физической нагрузкой. Действие периндоприла осуществляется посредством активного метаболита – периндоприлата. Другие метаболиты не оказывают ингибирующего действия на АПФ в условиях *in vitro*.

Периндоприл эффективен при лечении АГ любой степени тяжести, снижает как систолическое, так и диастолическое АД в положении «лежа» и «стоя».

Антигипертензивный эффект достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов.

Антигипертензивное действие через 24 часа после однократного приема внутрь составляет около 87-100% от максимального антигипертензивного эффекта.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов, как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Терапевтический эффект наступает менее, чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахифилаксией. Прекращение терапии не вызывает синдром «отмены».

Периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами и способствует восстановлению эластичности крупных артерий, структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает ГЛЖ.

Одновременное применение с тиазидным диуретиком усиливает выраженность антигипертензивного действия и снижает риск развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Периндоприл/Индапамид

Комбинация периндоприл/индапамид оказывает дозозависимое антигипертензивное действие как на систолическое, так и на диастолическое АД (в положении «стоя» и «лежа») независимо от возраста пациента. Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 часов. Терапевтический эффект наступает менее, чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахифилаксией. Прекращение терапии не вызывает синдром «отмены».

В клинических исследованиях одновременное применение периндоприла и индапамида усиливало выраженность антигипертензивного действия по сравнению с монотерапией каждым препаратом. Комбинация периндоприла тертбутиламин (периндоприла эрбумин)/индапамид приводила к достоверно более выраженному снижению ГЛЖ, чем монотерапия эналаприлом. Наиболее значимое влияние на ГЛЖ достигается при применении периндоприла тертбутиламина (периндоприла эрбумина) 8 мг/индапамида 2,5 мг.

Фармакокинетика

Амлодипин

Всасывание, распределение

После приема внутрь амлодипин медленно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина. Максимальная концентрация (C_{max}) амлодипина в плазме крови достигается через 6-12 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 64-80%. Объем распределения (V_d) составляет примерно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* степень связывания амлодипина с белками плазмы крови составляла около 97,5%.

Метаболизм, выведение

Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови составляет около 35-50 часов, что позволяет принимать амлодипин 1 раз в сутки. Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, при этом 10% принятой внутрь дозы амлодипина выводится в неизмененном виде, около 60% – почками в виде метаболитов. Амлодипин не выводится из организма посредством гемодиализа.

Время достижения C_{max} амлодипина не различается у пациентов пожилого и более

молодого возраста. У пациентов пожилого возраста отмечается снижение клиренса амлодипина, что приводит к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и $T_{1/2}$. Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется, но увеличивать дозу амлодипина следует с осторожностью. Увеличение AUC и $T_{1/2}$ у пациентов с ХСН соответствует предполагаемой величине для данной возрастной группы. У пациентов с нарушением функции почек изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Возможно незначительное удлинение $T_{1/2}$.

У пациентов с нарушением функции печени данные о применении амлодипина ограничены, наблюдается снижение клиренса амлодипина, что приводит к увеличению $T_{1/2}$ и AUC примерно на 40-60%.

Индапамид

Всасывание, распределение

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается примерно через 1 час после приема препарата внутрь. Степень связывания с белками плазмы крови – 79%.

Метаболизм, выведение

$T_{1/2}$ составляет 14-24 часа (в среднем 18 часов). Повторный прием индапамида не приводит к его кумуляции. Элиминируется в основном почками (70% от принятой внутрь дозы) и через кишечник (22 %) в форме неактивных метаболитов.

Фармакокинетика индапамида не меняется у пациентов с почечной недостаточностью.

Периндоприл

Всасывание, метаболизм

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается. C_{max} в плазме крови достигается через 1 час после приема внутрь.

Периндоприл является пролекарством, т. е. не обладает фармакологической активностью. Около 27% от дозы периндоприла, принятой внутрь, поступает в кровоток в виде активного метаболита – периндоприлата. Помимо активного метаболита – периндоприлата, образуется еще 5 метаболитов, которые не обладают фармакологической активностью. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема внутрь. Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому периндоприл следует принимать 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от принятой внутрь дозы.

Распределение

V_d свободного периндоприлата составляет примерно 0,2 л/кг. Степень связывания периндоприлата с белками плазмы крови (в основном с АПФ) составляет около 20% и носит дозозависимый характер.

Выведение

$T_{1/2}$ периндоприла из плазмы крови составляет 1 час. Периндоприлат элиминируется из организма почками. Конечный $T_{1/2}$ свободной фракции составляет около 17 часов, равновесное состояние достигается в течение 4-х суток. Выведение периндоприлата замедлено у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью. Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью проводится с учетом степени нарушения функции почек (клиренса креатинина (КК)). Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла изменяется у пациентов с циррозом печени: печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Однако количество образующегося периндоприлата не уменьшается, поэтому коррекции дозы не требуется (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Показания к применению

- Артериальная гипертензия (при необходимости одновременной терапии амлодипином, индапамидом и периндоприлом в дозах, применяемых в монотерапии отдельных компонентов).

Способ применения и дозы

Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром, перед приемом пищи.

Доза препарата Ко-Амлесса подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных активных компонентов препарата.

Максимальная суточная доза препарата Ко-Амлесса составляет 10 мг амлодипина + 2,5 мг индапамида + 8 мг периндоприла.

Пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушением функции почек

Препарат Ко-Амлесса противопоказан к применению у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК менее 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»). Препарат Ко-Амлесса может применяться у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин). Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз амлодипина, индапамида, периндоприла.

Для пациентов с нарушением функции почек (КК равен 60 мл/мин и более) коррекция дозы не требуется. Амлодипин, применяемый в эквивалентных дозах, одинаково хорошо переносится пациентами как пожилого, так и более молодого возраста. Не требуется изменения режима дозирования у пациентов пожилого возраста, однако увеличение дозы следует проводить с осторожностью, что связано с возрастными изменениями и удлинением $T_{1/2}$. Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выраженности почечной недостаточности. Амлодипин не диализируется.

Выведение периндоприлата у пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью замедлено. Поэтому у таких пациентов необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и содержание калия в плазме крови.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Ко-Амлесса противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени.

Побочные действия

Применение периндоприла ингибирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и способствует уменьшению потери калия, которая обусловлена индапамидом.

Наиболее частыми побочными реакциями во время лечения:

- периндоприлом являются: головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия, нарушение зрения, шум в ушах, гипотония, кашель, одышка, боль в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные судороги и астма.
- индапамидом являются: реакции гиперчувствительности, преимущественно дерматологические, у субъектов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезным высыпаниям.
- амлодипином являются: сонливость, головокружение, головная боль, сердцебиение, покраснение, боль в животе, тошнота, отек голеностопного сустава, отек и усталость.

Классификация MedDRA	Нежелательные эффекты	Частота		
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
Инфекции и заражения	Ринитис	Очень редко	-	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*	-	-
	Агранулоцитоз	Очень редко	Очень редко	-
	Апластическая анемия	-	Очень редко	-
	Панцитопения	Очень редко	-	-
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения	Очень редко	-	-
	Гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко	-
	Тромбоцитопения	Очень редко	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность (реакции, преимущественно дерматологические, у пациентов, предрасположенных к аллергическим и астматическим реакциям)	-	Часто	Очень редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипокликемия	Нечасто*	-	-
	Гиперкалиемия, обратимая при прекращении	Нечасто*	-	-
	Гипонатремия	Нечасто*	Неизвестно	-
	Гиперкальцемию	-	Очень редко	-
	Истощение калия при гипокалиемии, особенно серьезной в определенных группах высокого риска	-	Частота неизвестна	-
Нарушения психики	Бессонница	-	-	Нечасто
	Лабильность настроения	Нечасто	-	Нечасто
	Депрессия	-	-	Нечасто
	Нарушение сна	Нечасто	-	-
	Спутанность сознания	Очень редко	-	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	-	Часто
	Головная боль	Часто	Редко	Часто
	Тремор	-	-	Нечасто
	Гипостезия	-	-	Нечасто

	Парестезия	Часто	Редко	Нечасто
	Гипертония	-	-	Очень редко
	Периферическая нейропатия	-	-	Очень редко
	Экстрапирамидные нарушения	-	-	Неизвестно
	Дисгевзия	Часто	-	Нечасто
	Сонливость	Нечасто*	-	Часто
	Обморок	Нечасто*	Неизвестно	Нечасто
	Инсульт может быть вторичным по отношению к чрезмерной гипотонии у пациентов с высоким риском	Очень редко	-	-
	Возможность возникновения печеночной энцефалопатии при печеночной недостаточности	-	Неизвестно	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Часто	Неизвестно	Часто
	Близорукость	-	Неизвестно	-
	Нечеткость зрения	-	Неизвестно	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Головокружение	Часто	Редко	-
	Звон в ушах	Часто	-	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто*	-	Часто
	Тахикардия	Нечасто*	-	Нечасто
	Стенокардия	Очень редко	-	-
	Нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	Очень редко	Очень редко	Нечасто
	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие выраженного снижения АД у пациентов группы высокого риска	Очень редко	-	Очень редко
	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно с летальным исходом)	-	Неизвестно	-
Нарушения со стороны сосудов	Ощущение «приливов» крови к коже лица	-	-	Часто
	Гипотония (и эффекты, связанные с гипотонией)	Часто	Очень редко	Нечасто

<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Васкулит	Нечасто*	-	Очень редко
	Синдром Рейно	Неизвестно	-	-
	Кашель	Часто	-	Нечасто
	Одышка	Часто	-	Часто
	Бронхоспазм	Нечасто	-	-
	Эозинофильная пневмония	Очень редко	-	-
<i>Нарушения со стороны пищеварительной системы</i>	Боль в животе	Часто	-	Часто
	Запор	Часто	Редко	Часто
	Диарея	Часто	-	Часто
	Диспепсия	Часто	-	Часто
	Тошнота	Часто	Редко	Часто
	Рвота	Часто	Нечасто	Нечасто
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Нечасто	Редко	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Гастрит	-	-	Очень редко
	Гиперплазия десен	-	-	Очень редко
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Гепатит	Очень редко	Неизвестно	Очень редко
	Желтуха	-	-	Очень редко
	Аномальная печеночная функция	-	Очень редко	-
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Отек Квинке	-	-	Очень редко
	ангионевротический отек	Нечасто	Очень редко	Очень редко
	Зуд	Нечасто	-	Нечасто
	Кожная сыпь	Нечасто	-	Нечасто
	Макулопапулезная сыпь	-	Часто	-
	Крапивница	Нечасто	Очень редко	Нечасто
	Эксантема	-	-	Нечасто
	Облысение (алопеция)	-	-	Нечасто
	Пурпура	-	Нечасто	Нечасто
	Изменение цвета кожи	-	-	Нечасто
	Повышенное потоотделение	Нечасто	-	Нечасто
	Фоточувствительность	Нечасто*	Неизвестно	Очень редко
	пемфигоид	Нечасто *	-	-
	Обострение псориаза	Редко*	-	-
	Мультиформная экссудативная эритема	Очень редко	-	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Очень редко	Неизвестно

<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</i>	Эксфолиативный дерматит	-	-	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко	Очень редко
	Спазмы мышц	Часто	-	Часто
	Отеки лодыжек	-	-	Часто
	Возможное ухудшение ранее существовавшей острой диссеминированной красной волчанки	-	Неизвестно	-
	Артралгия,	Нечасто*	-	Нечасто
	Миалгия	Нечасто*	-	Нечасто
	Боль в спине	-	-	Нечасто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Почечная недостаточность	Нечасто	-	-
	Острая почечная недостаточность	Очень редко	Очень редко	-
	Болезненное мочеиспускание, никтурия, учащенное мочеиспускание	-	-	Нечасто
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	Эректильная дисфункция	Нечасто	-	Нечасто
	Гинекомастия	-	-	Нечасто
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Астения	Часто	-	Часто
	Грудная боль	Нечасто*	-	Нечасто
	Боль различной локализации	-	-	Нечасто
	Общее недомогание	Нечасто*	-	Нечасто
	Периферический отек	Нечасто*	-	Очень часто
	лихорадочное состояние	Нечасто*	-	-
	Утомление	-	Редко	Часто
<i>Лабораторные и инструментальные данные, исследования</i>	Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови	Нечасто*	-	-
	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	Нечасто*	-	-
	Повышение концентрации билирубина в плазме крови	Редко	-	-
	Увеличение печеночных ферментов	Редко	Неизвестно	Очень редко**
	Увеличение гемоглобина и гематокрита	Очень редко	-	-
	Повышение концентрации глюкозы в плазме крови	-	Неизвестно	Очень редко
	Увеличение мочевой	-	Неизвестно	-

	кислоты в плазме крови			
	Увеличение интервала QT на ЭКГ	-	Неизвестно	-
	Увеличение или снижение массы тела	-	-	Нечасто
Травма, отравление и процедурные осложнения	Падение	Нечасто*	-	-

* Частота, рассчитанная на основании клинических испытаний побочных реакций обнаруженных по спонтанному сообщению.

** В большинстве случаев связано с холестазом.

SIADH можно рассматривать как очень редкое, но возможное осложнение, связанное с терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, индапамиду и другим производным сульфонамида, периндоприлу и другим ингибиторам АПФ, а также к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ.
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.).
- Шок, в том числе кардиогенный шок.
- Обструкция выходного тракта левого желудочка (например, клинически значимый стеноз аорты).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин).
- Тяжелая печеночная недостаточность, в том числе печеночная энцефалопатия.
- Рефрактерная гипокалиемия.
- Одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Одновременное применение с препаратами, содержащими сакубитрил/валсартан. Препарат Ко-Амлесса® следует принимать не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата, содержащего сакубитрил/валсартан.
- Экстракорпоральные лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями.
- Значительный двусторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии у пациентов с одной функционирующей почкой.
- Учитывая отсутствие достаточного клинического опыта, не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченной сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации.

С осторожностью

Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести, почечная недостаточность умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин), системные заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка, склеродермия), двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, терапия иммунодепрессантами, аллопурином, прокаинамидом (риск развития нейтропении и агранулоцитоза), одновременное применение с лекарственными средствами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития, одновременное применение препаратов, удлиняющих интервал QT, гиперкалиемия, угнетение костномозгового кроветворения, сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, диета с ограничением поваренной соли, рвота, диарея, гемодиализ), ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала), атеросклероз, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA), острый инфаркт миокарда (в течение 1 месяца после инфаркта миокарда), синдром слабости синусового узла, нарушение водно-электролитного баланса, применение у пациентов с удлинением интервала QT на ЭКГ, гиперурикемия (особенно в сочетании с подагрой и уратным нефролитиазом), гиперпаратиреоз, одновременное применение дантролена, эстрамустина, одновременное применение с индукторами и/или ингибиторами изофермента CYP3A4, хирургическое вмешательство/общая анестезия, лабильность АД, проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69), перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с помощью декстран сульфата, одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых), состояние после трансплантации почки, аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, применение у пациентов пожилого возраста и у пациентов негроидной расы.

Лекарственные взаимодействия

Клинические испытания показали, что в сравнении с использованием одного РААС-действующего агента двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), посредством комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена, связано с более высокой частотой таких побочных эффектов как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность).

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные препараты или терапевтические классы могут усиливать возникновение гиперкалиемии: алискирен, калиевые соли, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм. Комбинация этих препаратов увеличивает риск гиперкалиемии.

Одновременное применение не рекомендуется

Алискирен: у пациентов, не страдающих диабетом или нарушениями функции почек, повышается риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек, сердечно сосудистой заболеваемости и смертности.

Гемодиализ

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, полиакрилонитрильных мембран) развивались анафилактикоидные реакции. Поэтому

рекомендуется использовать мембрану другого типа или применять гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Сакубитрил/валсартан

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку это увеличивает риск развития ангионевротического отека.

Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов:

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

Эстрамустин: одновременное применение может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.

Литий

Отмечены случаи обратимого повышения концентрации лития в сыворотке крови и случаи токсичности при комбинированном назначении лития и ингибиторов АПФ. Сопутствующий прием тиазидных диуретиков может способствовать повышению уровня лития и усиливать риск развития литиевой токсичности, развившихся на фоне приема ингибиторов АПФ. Одновременное применение периндоприла в комбинации с индапамидом и лития не рекомендуется, но если препарат доказано необходим, то следует проводить тщательный контроль содержания лития в сыворотке крови.

Калийсберегающие диуретики, добавки с калием или калийсодержащие заменители соли

Хотя уровень калия в сыворотке обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих периндоприл, может возникнуть гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), добавки с калием или калийсодержащие заменители соли могут быть причиной значительного увеличения уровня калия в сыворотке крови. Осторожность надо соблюдать тоже при одновременном назначении периндоприла с другими агентами, повышающими уровень калия в сыворотке крови (триметоприм и котримоксазол - триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Поэтому комбинация периндоприла с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. Если совместный прием показан из-за доказанной гипокалиемии, то необходимо соблюдать осторожность и осуществлять частый контроль содержания калия в сыворотке крови и ЭКГ.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол): у пациентов, одновременно принимающих ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), может наблюдаться повышенный риск развития гиперкалиемии.

Одновременное применение, требующее особой осторожности

Баклофен

Потенцирование антигипертензивного эффекта. Следует осуществлять контроль артериального давления и функции почек, а также, при необходимости, проводить корректировку дозы антигипертензивного средства.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Одновременное применение ингибиторов АПФ с нестероидными противовоспалительными препаратами (ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) может стать причиной снижения гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС также повышает риск нарушения функции почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности, и увеличения содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, а также рекомендовано осуществлять контроль функции почек до и после начала совместного лечения.

Противодиабетические средства (инсулин, гипогликемические сульфаниламиды):

эпидемиологические исследования показали, что одновременный прием ингибиторов АПФ и противодиабетических лекарств (инсулинов, пероральных гипогликемических агентов) может вызывать повышенный эффект снижения уровня глюкозы в крови с риском гипогликемии. Этот феномен более вероятен в первые недели комбинированного лечения и у пациентов с почечной недостаточностью.

Препараты, вызывающие желудочковую тахикардию типа "пируэт"

Из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном назначении индапамида и препаратов, вызывающих желудочковую тахикардию типа "пируэт", таких как: противоаритмические вещества класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид); противоаритмические вещества класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол); некоторые нейролептики (хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (пимозид); другие вещества, такие как бепридил, цисаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин. Следует проводить профилактику гипокалиемии, при необходимости - осуществлять коррекцию и контролировать интервал QT на ЭКГ.

Средства, приводящие к гипокалиемии - амфотерицин В (в/в путь введения), глюко- и минералокортикоиды (системный путь введения), тетракозактид, стимулирующие слабительные средства: увеличивают риск снижения уровня калия (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания калия, в случае необходимости - проведение коррекции. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Не следует назначать стимулирующие слабительные средства.

Сердечные гликозиды

Низкий уровень калия может усиливать токсическое действие сердечных гликозидов. Следует контролировать содержание калия и показатели ЭКГ; при необходимости лечение должно быть пересмотрено.

Метформин

Лактоацидоз за счет приема метформина, вызываемый возможной функциональной почечной недостаточностью, связан с применением диуретиков и, в особенности, «петлевых» диуретиков. Не следует применять метформин, если уровень креатинина в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные средства

В случае дегидратации, вызванной приемом диуретиков, повышается риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении йодсодержащего контрастного средства в высоких дозах. Перед назначением йодсодержащих препаратов следует провести регидрацию.

Препараты кальция

Риск повышения содержания кальция вследствие снижения его экскреции с мочой.

Циклоспорин

Риск повышения уровня креатинина в плазме без изменения уровня циркулирующего циклоспорина, даже в случае отсутствия снижения содержания воды и электролитов. гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином. Исследования лекарственного взаимодействия с применением

циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев или других групп пациентов не проводились, кроме пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых наблюдались переменные минимальные концентрации (средние значения: 0 %-40 %) циклоспорина. При одновременном применении амлодипина у пациентов, перенесших трансплантацию почки, следует контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови и при необходимости снизить его дозу.

Гепарин

Гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином. Рекомендуется мониторинг калия в сыворотке крови.

Не-калийсберегающие диуретики

У пациентов, получающих диуретики, и особенно тех, у кого истощенный объем и/или недостаток соли, может наблюдаться чрезмерное снижение артериального давления после начала терапии ингибитором АПФ. Возможность гипотензивных эффектов может быть уменьшена путем прекращения приема диуретика, увеличения объема или потребления соли до начала терапии низкими и прогрессивными дозами периндоприла.

При артериальной гипертензии, когда предшествующая диуретическая терапия могла бы вызвать истощение соли/объема, либо диуретик должен быть прекращен до начала применения ингибитора АПФ, и в том случае после этого может быть введен не калийсберегающий диуретик или должен быть введен ингибитор АПФ.

При застойной сердечной недостаточности, лечаемой диуретиком: ингибитор АПФ следует начинать с очень низкой дозой, возможно, после уменьшения дозы не-калийсберегающего диуретика.

Во всех случаях необходимо контролировать функцию почек (уровень креатинина) в течение первых нескольких недель терапии ингибиторами АПФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон): с эплереноном или спиронолактоном в дозах от 12,5 до 50 мг в день и с низкими дозами ингибиторов АПФ

При лечении сердечной недостаточности класса II-IV с фракцией выброса <40 % и ранее лечившейся ингибиторами АПФ и петлевыми диуретиками, существует риск гиперкалиемии, потенциально летальной, особенно в случае несоблюдения рекомендаций о этой комбинации. Перед началом приступа к этой комбинации надо проверить отсутствие гиперкалиемии и почечной недостаточности. В первом месяце лечения рекомендуется проводить тщательный мониторинг состояния калиемии и креатининемии один раз в неделю, а затем ежемесячно.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение амлодипина с мощными, либо умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, например, эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина, что повышает риск развития артериальной гипотензии. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с чем, может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы.

Кларитромицин

Кларитромицин является ингибитором изофермента CYP3A4. При одновременном применении амлодипина и кларитромицина повышен риск развития артериальной гипотензии. Рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентами, получающими амлодипин одновременно с кларитромицином.

Рацекадотрил

На фоне приема ингибиторов АПФ (в том числе периндоприла) может наблюдаться развитие ангионевротического отека. Этот риск может быть повышен при одновременном применении с рацекадотрилом (препаратом, применяемым для лечения острой диареи).

Ингибиторы механистической мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, представляют собой субстраты изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.

Индукторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении индукторов изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может изменяться. Поэтому необходимо контролировать артериальное давление и корректировать дозу как во время, так и после одновременного применения, особенно с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, препараты Зверобоя продырявленного).

Грейпфрутовый сок, грейпфрут

Одновременный прием амлодипина и употребление грейпфрутов или грейпфрутового сока не рекомендуется, в связи с возможным повышением биодоступности амлодипина у некоторых пациентов, что может привести к усилению антигипертензивного эффекта.

Дантролен (внутривенное введение)

У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и внутривенного введения дантролена, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения БМКК (амлодипина) и дантролена у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Такролимус

При одновременном применении с амлодипином существует риск повышения концентрации такролимуса в плазме крови, но фармакокинетический механизм данного взаимодействия полностью не изучен. Для предупреждения токсического действия такролимуса при одновременном применении с амлодипином следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и корректировать дозу такролимуса при необходимости.

В ходе клинических исследований лекарственных взаимодействий амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина.

Симвастатин

Одновременное повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг увеличивает экспозицию симвастатина на 77% по сравнению с таковой при монотерапии симвастатином. Пациентам, получающим амлодипин, рекомендуется применять симвастатин в дозе не более 20 мг/сутки.

Одновременное применение, требующее внимания

Гипотензивные средства (например, бета-адреноблокаторы) и вазодилататоры

При одновременном применении с гипотензивными лекарственными средствами возможно усиление антигипертензивного эффекта. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.

Имипраминподобные антидепрессанты (трициклические антидепрессанты), нейролептики

Усиление антигипертензивного действия и повышение риска развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Кортикостероиды (минерало- и глюкокортикостероиды), тетракозактид

Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и натрия в результате действия кортикостероидов).

Другие антигипертензивные средства

Использование других антигипертензивных лекарственных средств с препаратом Ко-Амлесса может привести к дополнительному снижению артериального давления.

Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные препараты, глюкокортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид
Одновременное применение с ингибиторами АПФ может увеличивать риск развития лейкопении.

Препараты для общей анестезии

Одновременное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению антигипертензивного эффекта.

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, витаглиптин)

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV) глиптином.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Препараты золота

При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, у пациентов, получающих внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Особые указания

Ко-Амлесса

Нарушение функции почек

Препарат Ко-Амлесса противопоказан у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК менее 30 мл/мин).

Препарат Ко-Амлесса может применяться у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин). Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз амлодипина, индапамида, периндоприла.

У некоторых пациентов с АГ без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение препаратом следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы комбинации периндоприла и индапамида, либо применять эти препараты отдельно. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии.

Развитие почечной недостаточности чаще происходит у пациентов с тяжелой ХСН или исходным нарушением функции почек, в том числе при стенозе почечной артерии.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

У пациентов с гипонатриемией (особенно со стенозом почечной артерии, в том числе двусторонним) имеется риск внезапного развития артериальной гипотензии. Поэтому следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Применение ингибиторов АПФ вызывает блокаду РААС и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением концентрации креатинина в плазме крови, что свидетельствует о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии и иногда развиваются остро. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. При тяжелой артериальной гипотензии может потребоваться внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида. Транзиторная

артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления объема циркулирующей крови (ОЦК) и АД можно возобновить лечение, применяя низкие дозы периндоприла и индапамида, либо применять отдельно.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата Ко-Амлесса необходимо оценить функциональную активность почек и содержание калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае снижения ОЦК и потери электролитов, что позволяет избежать резкого снижения АД.

Атеросклероз

Риск развития артериальной гипотензии существует у всех пациентов, однако особую осторожность следует соблюдать у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями. У таких пациентов лечение начинают с низких доз препарата.

Дети

Препарат Ко-Амлесса противопоказан к применению у детей до 18 лет в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности в данной возрастной группе.

Амлодипин

В период лечения амлодипином необходимо контролировать массу тела и потребление натрия, назначение соответствующей диеты. Необходимо поддержание гигиены зубов и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Пациентам с малой массой тела, пациентам невысокого роста и пациентам с выраженным нарушением функции печени может потребоваться меньшая доза.

ХСН

У пациентов с ХСН (III и IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение проводится с осторожностью, в связи с возможностью развития отека легких. БМКК, включая амлодипин, необходимо с осторожностью применять у пациентов с ХСН, в связи с возможным увеличением риска развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертности.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ и AUC амлодипина увеличивается. Прием амлодипина следует начинать с наиболее низких доз и соблюдать осторожность как в начале терапии, так и при увеличении дозы амлодипина. Пациентам с тяжелым нарушением функции печени дозу следует повышать постепенно, необходим тщательный мониторинг клинического состояния.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ и снижаться клиренс амлодипина. Коррекция дозы не требуется, но необходимо тщательное наблюдение за пациентами.

Индапамид

При наличии нарушения функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В этом случае следует немедленно прекратить прием препарата.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакции фоточувствительности. В случае развития реакции фоточувствительности следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Водно-электролитный баланс

Содержание натрия в плазме крови

До начала лечения необходимо определить содержание натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические средства способны вызывать гипонатриемию, которая иногда приводит к серьезным осложнениям. На начальном этапе терапии снижение содержания натрия в плазме крови может быть бессимптомным, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Пациентам пожилого возраста показан более частый контроль содержания натрия в плазме крови.

Содержание калия в плазме крови

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из групп высокого риска: пациенты пожилого возраста, истощенные пациенты, пациенты с циррозом печени, в том числе с отеками и асцитом, пациенты с ИБС, ХСН. У таких пациентов гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

К группе повышенного риска также относятся пациенты с удлинением интервала QT, как наследственным, так и вызванным лекарственным воздействием. Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений ритма сердца, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может привести к летальному исходу. Во всех описанных выше случаях необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови. Необходимо определить содержание калия в плазме крови в течение первой недели после начала терапии. При выявлении гипокалиемии должна быть проведена соответствующая терапия.

Содержание кальция в плазме крови

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение кальция почками, что может вызывать незначительное временное повышение содержания кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть связана с недиагностированным ранее гиперпаратиреозом. В таких случаях необходимо провести исследование функции паращитовидных желез, предварительно отменив прием диуретических средств.

Мочевая кислота

У пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры.

Нарушение функции почек

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в плазме крови у взрослых пациентов ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого возраста КК рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола.

У пациентов на фоне гиповолемии и гипонатриемии в начале терапии диуретиками может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с неизменной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усиливаться.

У таких пациентов следует регулярно контролировать содержание калия и концентрацию креатинина в плазме крови.

Спортсмены

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Периндоприл

Двойная блокада РААС

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) при одновременном применении ингибиторов АПФ и АРА II или

алискирена. Поэтому двойная блокада РААС посредством сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Если двойная блокада необходима, то это должно выполняться под строгим контролем специалиста при регулярном контроле функции почек, содержания калия в плазме крови и АД.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с СД и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Нейтропения/Агранулоцитоз/Тромбоцитопения/Анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек при отсутствии других факторов риска нейтропения развивается редко. После отмены ингибитора АПФ нейтропения и агранулоцитоз проходят самостоятельно. С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани на фоне терапии иммунодепрессантами, аллопурином или прокаинамидом, особенно у пациентов с нарушением функции почек. У некоторых пациентов развивались тяжелые инфекции, в ряде случаев резистентные к интенсивной антибиотикотерапии. При применении периндоприла у таких пациентов рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в плазме крови. При появлении любых симптомов инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка) пациентам необходимо обратиться к врачу.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

На фоне приема ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани. При появлении симптомов следует немедленно прекратить прием препарата и продолжить наблюдение за пациентом до полного купирования симптомов. Как правило, отек лица и губ лечения не требует, хотя для купирования симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести подкожно раствор эпинефрина (адреналина) в разведении 1:1000 (0,3-0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечаются жалобы на боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии, ультразвукового исследования органов брюшной полости или во время хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с жалобами на боль в области живота, принимающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Ингибиторы mTOR

У пациентов, одновременно принимающих ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), терапия может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека (например, отек верхних дыхательных путей или

языка с/без респираторных нарушений).

Анафилактикоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактикоидных реакций у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время проведения десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых: пчелы, осы). Развития подобных реакций удавалось избежать путем временной отмены ингибиторов АПФ (не менее, чем за 24 часа до проведения десенсибилизации), при случайном приеме ингибитора АПФ анафилактикоидная реакция возникала вновь.

Анафилактикоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактикоидные реакции. Для предотвращения таких реакций следует временно прекращать прием ингибиторов АПФ перед каждой процедурой афереза.

Гемодиализ

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69) развивались анафилактикоидные реакции. Поэтому рекомендуется использовать мембрану другого типа или применять гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Кашель

На фоне терапии ингибиторами АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможности его появления в связи с приемом ингибитора АПФ. При необходимости применения препаратов этой группы, прием ингибитора АПФ может быть продолжен.

Аортальный и митральный стеноз, ГОКМП

Ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка и при митральном стенозе.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении средств для общей анестезии, обладающих антигипертензивным действием. Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в том числе периндоприла, за 24 часа до хирургического вмешательства.

Этнические различия

У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне применения ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек. Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, очевидно, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина плазмы крови.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При значительном повышении активности «печеночных» ферментов или появлении желтухи на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата и продолжать наблюдение за пациентом.

Гиперкалиемия

На фоне приема ингибиторов АПФ может развиваться гиперкалиемия. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также других средств, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол - триметоприм/сульфаметоксазол) и особенно антагонисты альдостерона или АРА II, ацетилсалициловая кислота ≥ 3 г / день, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус (особенно у пациентов со сниженной функцией почек). Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям ритма сердца. При необходимости одновременного применения препарата с вышеперечисленными средствами следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови.

Трансплантация почки

Опыт применения периндоприла у пациентов с недавно перенесенной трансплантацией почки отсутствует.

Реноваскулярная гипертензия

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, применение ингибиторов АПФ может быть эффективным у пациентов с реноваскулярной гипертензией, как ожидающих хирургического вмешательства, так и при невозможности его проведения.

У пациентов с диагностированным или предполагаемым стенозом почечной артерии лечение следует начинать с более низких доз препарата Ко-Амлесса. У некоторых пациентов может развиваться функциональная почечная недостаточность, которая проходит после отмены препарата.

Острая близорукость и вторичная острая закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды и их производные могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию острой транзиторной миопии и острого приступа закрытоугольной глаукомы. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо, как можно быстрее, отменить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, могут потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы являются аллергические реакции на производные сульфонамида и пенициллина в анамнезе.

Основной альдостеронизм

Пациенты с основным гиперальдостеронизмом обычно не реагируют на антигипертензивные препараты, действующие посредством ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому использование этого продукта не рекомендуется.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Препарат Ко-Амлесса противопоказан при беременности (см. раздел «Противопоказания»).

При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Ко-Амлесса следует немедленно прекратить прием и назначить альтернативную гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности.

Безопасность применения амлодипина при беременности не установлена. Имеющиеся ограниченные данные о приеме амлодипина и других БМКК при беременности свидетельствуют об отсутствии отрицательного воздействия на плод. В опытах на

животных наблюдались признаки репродуктивной токсичности при применении высоких доз амлодипина. У некоторых пациентов, получавших терапию БМКК, было отмечено обратимое снижение подвижности сперматозоидов. Клинических данных, касающихся потенциального эффекта амлодипина на репродуктивную функцию, недостаточно.

Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков незадолго до родов у новорожденных развивается гипогликемия и тромбоцитопения.

Имеющиеся данные о тератогенности ингибиторов АПФ в I триместре беременности не убедительны, однако полностью исключить указанный риск нельзя. Во II и III триместрах беременности воздействие ингибиторов АПФ на плод может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденных (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если ингибитор АПФ применялся во II или III триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование почек и костей черепа плода. Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, нуждаются в тщательном медицинском наблюдении, так как существует риск развития артериальной гипотензии.

Период грудного вскармливания

Амлодипин выделяется с грудным молоком. Доля материнской дозы, получаемая ребенком, оценивалась в межквартильном диапазоне от 3% до 7%, максимально 15%. Влияние амлодипина на детей грудного возраста неизвестно. Решение о продлении/прекращении грудного вскармливания или продолжении/прекращении терапии амлодипином должно быть принято с учетом пользы от грудного вскармливания для ребенка и пользы применения амлодипина для матери.

Индапамид выделяется с грудным молоком. Прием тиазидных диуретиков вызывает уменьшение или подавление лактации у матери, у новорожденного возможно развитие повышенной чувствительности к производным сульфонамида, гипокалиемии и «ядерной» желтухи.

Неизвестно выделяется ли периндоприл с грудным молоком.

Препарат Ко-Амлесса противопоказан при грудном вскармливании. При необходимости применения препарата Ко-Амлесса в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

У некоторых пациентов при применении блокаторов кальциевых каналов отмечались обратимые биохимические изменения головки сперматозоида. Клинических данных о потенциальном влиянии амлодипина на фертильность недостаточно. Сообщалось, что в исследовании на крысах выявлено побочное действие на фертильность самцов крыс.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

В связи с возможностью возникновения слабости, головокружения на фоне применения препарата Ко-Амлесса необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы

Наиболее вероятными симптомами при передозировке являются выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т. ч. с развитием шока и летального исхода). Иногда выраженное снижение АД сопровождается тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания,

олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Также могут наблюдаться нарушения водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение

Меры неотложной помощи направлены на удаление препарата из желудочно-кишечного тракта: промывание желудка и/или прием активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса. При выраженном снижении АД следует уложить пациента с возвышенным положением нижних конечностей, при необходимости провести коррекцию гиповолемии (например, внутривенная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида).

Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, удаляется с помощью гемодиализа. Амлодипин тесно связывается с белками плазмы крови, поэтому гемодиализ неэффективен.

Индапамид не удаляется с помощью гемодиализа.

Форма выпуска

Таблетки.

По 10 таблеток в блистере из ОПА/Ал/ПВХ фольги и алюминиевой фольги.

3, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С, в защищенном от влаги месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

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

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

Представительство «КРКА, д.д., Ново место» в Республике Узбекистан

100015, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Афросиаб, 14

Тел.: +99871 150 2828, +99871 150 2929, телефакс: +99871 150 1044