

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
30.09.2020 № 2220
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14676/01/01
UA/14676/01/02
UA/14677/01/01
UA/14677/01/02
UA/14678/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
04.02.2022 № 231

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КО-АМЛЕССА
(CO-AMLESSA®)

Склад:

діючі речовини: периндоприлу терт-бутиламін, індапамід, амлодипін;

1 таблетка містить: 2 мг периндоприлу терт-бутиламіну, 0,625 мг індапаміду та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату) або

4 мг периндоприлу терт-бутиламіну, 1,25 мг індапаміду та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату), або

4 мг периндоприлу терт-бутиламіну, 1,25 мг індапаміду та 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату), або

8 мг периндоприлу терт-бутиламіну, 2,5 мг індапаміду та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату), або

8 мг периндоприлу терт-бутиламіну, 2,5 мг індапаміду та 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату);

допоміжні речовини:

целюлоза мікрокристалічна; кальцію хлорид, гексагідрат; крохмаль прежелатинізований; натрію крохмальгліколят (тип А); натрію гідрокарбонат; кремнію діоксид колоїдний водний; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

2 мг/0,625 мг/5 мг: від білого до майже білого кольору, овальні, двоопуклі таблетки з рискою з одного боку;

4 мг/1,25 мг/5 мг: від білого до майже білого кольору, круглі, злегка двоопуклі таблетки зі скошеними краями;

4 мг/1,25 мг/10 мг: від білого до майже білого кольору, овальні, двоопуклі таблетки з рискою з одного боку.

8 мг/2,5 мг/5 мг: від білого до майже білого кольору, круглі, двоопуклі таблетки зі скошеними краями;

8 мг/2,5 мг/10 мг: від білого до майже білого кольору, круглі, двоопуклі таблетки зі скошеними краями, з рискою з одного боку

узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), інші комбінації. Периндоприл, індапамід та амлодипін. Код АТХ C09B X01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ко-Амлесса – це комбінація трьох антигіпертензивних компонентів, механізм дії яких доповнює один одного для контролю артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Периндоприлу терт-бутиламін – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту, індапамід – сульфонамідний діуретик, амлодипін – антагоніст іонів кальцію.

Фармакологічна дія препарату Ко-Амлесса зумовлена властивостями кожного з компонентів окремо. Крім того, комбінація периндоприл/індапамід має адитивну синергічну дію антигіпертензивних ефектів двох компонентів.

Механізм дії

Периндоприл

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

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

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

Периндоприл зменшує роботу серця через: вазодилаторну дію на вени (можливо, через зміни у метаболізмі простагландинів) – зменшення попереднього навантаження на серце; зниження загального опору периферичних судин – зменшення постнавантаження на серце.

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

Окрім того, значно покращуються показники тестів з фізичним навантаженням.

Індапамід

Індапамід є сульфонамідною похідною речовиною з індоловим кільцем, споріднений фармакологічно з тіазидними діуретиками. Індапамід інгібує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів у сечу та меншою мірою – екскрецію калію та магнію, підвищуючи таким чином діурез. Цей механізм забезпечує антигіпертензивну дію.

Амлодипін

Амлодипін є антагоністом іонів кальцію, та блокує трансмембранний потік іонів кальцію до клітин гладких м'язів міокарда й судин.

Фармакодинамічні ефекти

Периндоприл/індапамід

Комбінація периндоприлу/індапаміду знижує систолічний та діастолічний тиск у пацієнтів будь-якого віку з артеріальною гіпертензією, що знаходяться як у положенні лежачи, так і стоячи. Антигіпертензивна дія препарату є дозозалежною. У ході клінічних досліджень доведено, що одночасне призначення периндоприлу та індапаміду спричиняє антигіпертензивну дію синергічного походження, яка є результатом окремих ефектів складових препаратів.

Периндоприл

Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при артеріальній гіпертензії будь-якого

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

[Handwritten signature]

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

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

Припинення терапії не супроводжується ефектом відміни.

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

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

Індапамід

Антигіпертензивна дія індапаміду як монотерапії триває 24 години. Цей ефект проявляється у дозах, в яких діуретичні властивості є мінімальними.

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

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

При перевищенні рекомендованої дози терапевтичний ефект тіазидних та тіазидоподібних діуретиків не збільшується, тоді як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування є недостатньо ефективним, підвищувати дозу не рекомендується.

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

Амлодипін

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

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

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією прийом амлодипіну 1 раз на добу забезпечує клінічно виражене зниження артеріального тиску протягом 24 годин як у положенні лежачи, так і стоячи.

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

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

Клінічна ефективність та безпека.

Досліджень препарату Ко-Амлесса щодо захворюваності та смертності не проводили.

Периндоприл

Супутнє застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II було досліджено у двох широкомасштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

3
Mallaf

[ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone i Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)].

ONTARGET — дослідження за участю пацієнтів із серцево-судинним чи цереброваскулярним захворюванням в анамнезі або цукровим діабетом II типу, що супроводжується ознаками ураження органа-мішені. VA NEPHRON-D — дослідження за участю пацієнтів із цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією.

Дослідження не виявили значущого сприятливого впливу для пацієнтів із захворюваннями нирок та/або серцево-судинної системи і на летальність від них, тоді як порівняно з монотерапією відзначався підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотонії. Враховуючи схожість фармакодинамічних властивостей, ці результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Супутнє застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II протипоказано пацієнтам із діабетичною нефропатією.

ALTITUDE (дослідження аліскірену при діабеті II типу із використанням кінцевих точок серцево-судинного захворювання (ССЗ) та захворювання нирок) — дослідження переваг лікування при додаванні аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецептора ангіотензину II пацієнтів із цукровим діабетом II типу та/або хронічним захворюванням нирок, ССЗ. Дослідження було припинено достроково у зв'язку з підвищеним ризиком небажаних наслідків. Смертність від ССЗ, випадки виникнення інсульту, а також повідомлення про небажані явища й серйозні ускладнення (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія або порушення функції нирок) були найчастішими у групі, яка приймала аліскірен, порівняно з групою плацебо.

Периндоприл/індапамід

PICXEL — мультицентрове рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження, в якому оцінювали вплив комбінації периндоприлу та індапаміду на гіпертрофію лівого шлуночка порівняно з еналаприлом у монотерапії (за результатами ехокардіографії).

У ході дослідження PICXEL пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка (з індексом маси лівого шлуночка $> 120 \text{ г/м}^2$ у чоловіків та $> 100 \text{ г/м}^2$ у жінок) було рандомізовано на дві групи: частина пацієнтів приймала 2 мг периндоприлу тертбутиламін/0,625 мг індапаміду, інші — 10 мг еналаприлу 1 раз на добу протягом року. Дози було адаптовано відповідно до показників АТ: дозу периндоприлу тертбутиламін збільшували до 8 мг, індапаміду — до 2,5 мг, еналаприлу — до 40 мг 1 раз на добу. Препарати у стартовій дозі продовжили приймати 34 % пацієнтів у групі периндоприлу/індапаміду (2 мг периндоприлу та 0,625 мг індапаміду) та 20 % у групі еналаприлу (10 мг).

Наприкінці лікування індекс маси лівого шлуночка зменшився достовірно більшою мірою у пацієнтів, які отримували периндоприл/індапамід ($-10,1 \text{ г/м}^2$), ніж у групі еналаприлу ($-1,1 \text{ г/м}^2$). Різниця між двома групами становила $-8,3$ (95 % довірчий інтервал [ДІ] від $-11,5$ до $-5,0$, $p < 0,0001$).

Найкращий ефект щодо зниження індексу маси лівого шлуночка було досягнуто при прийомі периндоприлу/індапаміду.

Артеріальний тиск більш ефективно зменшився у групі периндоприлу/індапаміду: різниця середнього зниження АТ між двома групами пацієнтів становила $-5,8 \text{ мм рт. ст.}$ (95 % ДІ від $-7,9$ до $-3,7$, $p < 0,0001$) для САТ та $-2,3 \text{ мм рт. ст.}$ (95 % ДІ від $-3,6$ до $-0,9$, $p = 0,0004$) для ДАТ з перевагою для пацієнтів із групи периндоприлу/індапаміду.

ADVANCE — міжнародне мультицентрове рандомізоване дослідження з біфакторіальним (2×2) дизайном, спрямоване на визначення переваг зниження артеріального тиску фіксованою комбінацією периндоприл/індапамід порівняно з плацебо на фоні поточної стандартної терапії [подвійно сліпе порівняння (проспективне рандомізоване відкрите дослідження із визначенням сліпим методом)] щодо впливу на основні макро- та мікросудинні явища у пацієнтів з діабетом II типу. Первинна кінцева точка складалась із основних макроваскулярних (кардіоваскулярна смерть, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт) і мікроваскулярних явищ (нові випадки або посилення нефропатії,

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



ретинопатії). У дослідження було включено 11 140 пацієнтів з діабетом II типу. Серед них 83 % пацієнтів мали артеріальну гіпертензію, 32 % та 10 % пацієнтів мали в анамнезі мікро- та макроваскулярні захворювання відповідно, 27 % мали мікроальбумінурію. Супутня терапія включала препарати для зниження артеріального тиску (75 %), для зниження ліпідів (35 %, головним чином статини – 28 %), аспірин або інші антитромбоцитарні препарати (47 %).

Лікування протягом 4,3 року комбінацією периндоприл/індапамід сприяло достовірному зниженню на 9 % відносного ризику показників первинної кінцевої точки (95 % довірчий інтервал (ДІ) [0,828; 0,996], $p = 0,041$). Переваги лікування периндоприлом/індапамідом порівняно з групою плацебо були обумовлені: достовірним зниженням відносного ризику загальної смертності на 14 % (95 % ДІ [0,75; 0,98], $p = 0,025$); достовірним зниженням відносного ризику кардіоваскулярної смертності на 18 % (95 % ДІ [0,68; 0,98], $p = 0,027$); достовірним зниженням відносного ризику всіх ниркових подій на 21 % (95 % ДІ [0,74; 0,86], $p < 0,001$).

У підгрупі пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймали периндоприл/індапамід відмічалася достовірне зниження відносного ризику основних макро- та мікросудинних подій на 9 % (95 % ДІ [0,82; 1,00], $p = 0,052$) порівняно з групою плацебо. У підгрупі серед пацієнтів, які приймали периндоприл/індапамід, порівняно з групою плацебо також відмічалася: достовірне зниження відносного ризику загальної смертності на 16 % (95 % ДІ [0,73; 0,97], $p = 0,019$); достовірне зниження відносного ризику кардіоваскулярної смертності на 20 % (95 % ДІ [0,66; 0,97], $p = 0,023$); достовірне зниження відносного ризику всіх ниркових подій на 20 % (95 % ДІ [0,73; 0,87], $p < 0,001$).

Переваги лікування зниження артеріального тиску були незалежними від тих, які спостерігали при інтенсивному контролі глюкози.

Амлодипін

Було проведено рандомізоване подвійне сліпе клінічне дослідження з захворюваності і смертності «Клінічне випробування для профілактики інфаркту міокарда з артеріальним тиском і зниженням ліпідів» (ALLHAT) для порівняння новіших методів лікування: амлодипіну 2,5-10 мг/добу (блокатор кальцієвих каналів) або лізіноприлу 10-40 мг/добу (інгібітор АПФ) як терапію першої лінії в порівнянні з лікуванням тіазидовим діуретиком хлороталідомом 12,5-25 мг/добу при легкій і помірній гіпертонії.

Загалом 33357 пацієнтів з гіпертонічною хворобою віком від 55 років рандомізували і спостерігали в середньому протягом 4,9 року. Пацієнти мали, принаймні, один додатковий фактор ризику ішемічної хвороби серця, включаючи інфаркт міокарда або інсульт (> 6 місяців до включення в дослідження) або підтверджені інші атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (ССЗ) (в цілому 51,5 %), діабет 2 типу (36,1 %), холестерин-ЛПВЩ < 35 мг/дл або $< 0,906$ ммоль/л (11,6 %), гіпертрофія лівого шлуночка, діагностована за допомогою електрокардіограми або ехокардіографії (20,9 %), паління (21,9 %).

Первинна кінцева точка складалася із смертельної ішемічної хвороби серця або нелетального інфаркту міокарда. Первинна кінцева точка достовірно не відрізнялася між терапіями на основі амлодипіну і хлороталідону: відносний ризик (ВР) 0,98, 95% ДІ (0,90-1,07), $p=0,65$. Серед вторинних кінцевих точок частота серцевої недостатності (частина складеного комбінованого серцево-судинного показника) була значно вище в групі амлодипіну порівняно з групою хлороталідону (10,2% проти 7,7%, ВР 1,38, 95% ДІ [1,25]. -1,52], $< 0,001$). Тим не менш, не було суттєвої різниці між амлодипіном і хлороталідомом при лікуванні будь-якої причини смерті: ВР 0,96, 95% ДІ [0,89 1,02], $p=0,20$.

Застосування дітям

Немає даних щодо застосування препарату Ко-Амлесса дітям (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Ко-Амлесса

Призначення периндоприлу/індапаміду та амлодипіну у фіксованій комбінації не змінює їх фармакокінетичних властивостей порівняно із застосуванням монопрепаратів.

Периндоприл

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

5
[Підпис]

Після перорального застосування абсорбція периндоприлу виникає швидко, а пікова концентрація досягається протягом 1 години. Період напіввиведення з плазми периндоприлу дорівнює 1 годині. Оскільки прийом їжі зменшує перетворення до периндоприлату, отже біодоступність, периндоприл слід застосовувати перорально в одній добовій дозі вранці перед прийомом їжі.

Розподіл

Об'єм розподілу вільного периндоприлу становить приблизно 0,2 л/кг. Зв'язування білків периндоприлу з білками плазми крові дорівнює 20 %, особливо з АПФ, але залежить від концентрації.

Метаболізм

Периндоприл є проліками. 27 % від загальної кількості периндоприлу, що всмоктався, перетворюється на активний метаболіт периндоприлат. Крім цього, утворюється ще п'ять неактивних метаболітів. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається протягом 3–4 годин.

Виведення

Периндоприлат виводиться із сечею, а період напіввиведення незв'язаної фракції становить приблизно 17 годин, обумовлюючи стабільний стан протягом 4 днів.

Лінійність/нелінійність

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

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

В осіб літнього віку та пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю знижується виведення периндоприлату.

Пацієнти із порушеннями функції нирок

При порушенні функції нирок рекомендується змінювати дозу залежно від ступеня порушення (кліренсу креатиніну).

Пацієнти, що підлягають діалізу

Периндоприлат виводиться з кровообігу шляхом діалізу, його кліренс становить 70 мл/хв.

Пацієнти із цирозом печінки

При цирозі печінки змінюється кінетика периндоприлу, при цьому печінковий кліренс початкової молекули зменшується наполовину, проте кількість утвореного периндоприлату не змінюється, тому при цьому захворюванні дозу лікарського засобу можна не змінювати (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Індапамід

Абсорбція та розподіл

Індапамід швидко та повністю всмоктується у травному тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину після перорального прийому. Зв'язування з протеїнами плазми крові – 79 %.

Біотрансформація та виведення

Період напіввиведення становить від 14 до 24 годин (у середньому – 18 годин). Повторний прийом не спричиняє кумуляції.

Індапамід виводиться головним чином із сечею (70 % дози) та фекаліями (22 %) у вигляді неактивних метаболітів.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти із порушеннями функції нирок

У пацієнтів з нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

Амлодипін

Абсорбція та біодоступність

При застосуванні терапевтичних доз перорально амлодипін добре всмоктується і досягає максимальної концентрації у крові через 6–12 годин після прийому. Абсолютна біодоступність становить від 64 до 80 %. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



Розподіл

Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідженнях *in vitro* продемонстрували, що близько 97,5 % циркулюючого в крові амлодипіну зв'язується з білками плазми.

Біотрансформація

Амлодипін головним чином метаболізується у печінці з утворенням неактивних метаболітів, 60 % введеної дози виводиться із сечею, а 10 % – у незміненому вигляді.

Виведення

Період напіввиведення амлодипіну із плазми крові становить приблизно 35–50 годин, що дозволяє призначати препарат 1 раз на добу.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

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

Пацієнти із порушеннями функції нирок

Фармакокінетика амлодипіну не змінюється у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Пацієнти із порушеннями функції печінки

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Ко-Амлесса призначена для лікування артеріальної гіпертензії пацієнтам, яким необхідне лікування периндоприлом, індапамідом та амлодипіном у дозах, наявних у фіксованій комбінації.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до периндоприлу або до будь-якого іншого інгібітору АПФ, до індапаміду або будь-яких інших сульфамідів, до амлодипіну або дигідропіридину і до будь-якої з допоміжних речовин;
- ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ;
- уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- печінкова енцефалопатія;
- тяжке порушення функції печінки;
- гіпокаліємія;
- тяжка артеріальна гіпотензія;
- шок, включаючи кардіогенний шок;
- обструкція виходу з лівого шлуночка (наприклад стеноз аорти тяжкого ступеня);
- серцева недостатність з нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда;
- нелікована декомпенсована серцева недостатність;
- одночасне призначення з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- застосування пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі;
- ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- ниркова недостатність помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) при прийомі

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

препарату Ко-Амлесса, що містить комбінацію діючих речовин у дозах 8 мг/2,5 мг/5 мг або 8 мг/2,5 мг/10 мг;

- вагітність або період планування вагітності;
- період годування груддю;
- дитячий вік;
- одночасне застосування з терапією сакубітрилом/валсартаном – через підвищений ризик ангіоневротичного набряку. Лікарський засіб не слід застосовувати протягом 36 годин після останнього прийому сакубітрилу/валсартану або після переходу з нього на інший препарат, що містить інгібітор неприлізину (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби що викликають гіперкаліємію

Деякі лікарські засоби або терапевтичні класи лікарських засобів можуть спричиняти гіперкаліємію, а саме: аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гепарини, імуносупресори, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм. Одночасний прийом вказаних лікарських засобів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії.

Одночасне застосування протипоказано (див. розділ «Протипоказання»)

Аліскірен

У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, або пацієнтів з порушеною функцією нирок ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності і смертності підвищується (див. розділ «Особливості застосування»).

Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такими як високопроточні мембрани для діалізу або гемофільтрації (наприклад, поліакрилові мембрани) та для аферезу ліпопротеїнів низької щільності з декстрансульфатом, — підвищується ризик виникнення тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). У разі необхідності такого лікування слід розглянути можливість використання діалізної мембрани іншого типу або застосування іншого класу антигіпертензивних препаратів.

Сакубітрил/валсартан

Одночасне застосування периндоприлу із сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. Терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування не рекомендоване

Периндоприл/індапамід

Літій

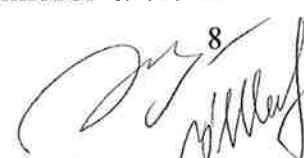
Повідомлялося про оборотне збільшення концентрації літію у сироватці крові та зростання його токсичності при одночасному прийомі літію та інгібіторів АПФ. Одночасний прийом периндоприлу разом із індапамідом та препаратами літію не рекомендується. Однак якщо доведено необхідність такої комбінації, слід ретельно контролювати рівень концентрації літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Периндоприл

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину

Дані клінічних досліджень свідчать, що ~~подвійна блокада ренін-ангіотензинової системи~~

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

8


(РААС) шляхом одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з більш високою частотою побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно з застосуванням одного препарату, що впливає на РААС (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Калійзберігаючі діуретики, харчові добавки, що містять калій, або замінники солі з калієм
Хоча калій у сироватці крові зазвичай залишається в межах норми, у деяких пацієнтів, які отримували периндоприл, може спостерігатися гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, триамтерен або амілорид), добавки з калієм або солі, що містять калій, можуть призвести до значного збільшення рівня калію в сироватці крові. Слід також бути обережними при одночасному застосуванні периндоприлу з іншими засобами, які підвищують рівень калію у сироватці крові, такими як триметоприм та котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки, як відомо, триметоприм діє як калійзберігаючий сечогінний діуретик амілорид. Тому зазначені препарати не рекомендовані для одночасного застосування з периндоприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Однак якщо одночасне призначення цих речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий контроль рівня калію у плазмі крові та електрокардіограми. Щодо застосування спіронолактону при серцевій недостатності див. «Одночасне застосування, що потребує особливої уваги».

Котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

У пацієнтів, які одночасно застосовують котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), підвищується ризик виникнення гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Естрамустин: підвищення ризику виникнення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Супутнє застосування, що потребує особливого спостереження

Периндоприл/індапамід/амлодипін

Баклофен посилює антигіпертензивний ефект. Необхідно контролювати артеріальний тиск та функцію нирок, за необхідності провести корекцію дози.

Периндоприл/індапамід

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), у тому числі великі дози саліцилатів

Коли інгібітори АПФ призначають одночасно з НПЗЗ, такими як ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори циклооксигенази ЦОГ-2 та неселективні НПЗЗ, можливе послаблення антигіпертензивного ефекту. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗЗ посилює ризик погіршення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, та підвищення рівня калію у крові, особливо у пацієнтів з уже встановленим порушенням функції нирок. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. В останніх необхідно відновити водний баланс та розглянути доцільність контролю функції нирок після початку комбінованої терапії та при подальшому лікуванні.

Периндоприл

Протидіабетичні засоби (інсулін, пероральні цукрознижувальні засоби)

Епідеміологічні дослідження припускають, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних засобів (інсулін, пероральні цукрознижувальні засоби) може призвести до посилення цукрознижувального ефекту з ризиком розвитку гіпоглікемії. Найчастіше цей феномен може виникати у перші тижні комбінованого лікування та у разі з ниркової недостатності.

Некалійзберігаючі діуретики або діуретики, які не зберігають калій

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

При артеріальній гіпертензії, коли попередньо призначений діуретик міг спричинити

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

9
[Signature]

недостатність води/електролітів, його необхідно відмінити перед початком лікування інгібітором АПФ (у таких випадках прийом діуретика може бути поновлено з часом) або призначити інгібітор АПФ у низькій дозі з поступовим її підвищенням.

При застійній серцевій недостатності на фоні прийому діуретика прийом інгібітору АПФ слід розпочинати з мінімальної дози, можливо після зниження дози некалійзберігаючого діуретика. У будь-якому випадку необхідно контролювати функцію нирок (рівень креатиніну) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон)

Одночасне застосування еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на день з низькими дозами інгібітору АПФ: у разі недотримання рекомендацій щодо призначення такої комбінації існує ризик виникнення гіперкаліємії (можливо летальної) під час лікування пацієнтів із серцевою недостатністю II–IV класу за класифікацією NYHA (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація) та фракцією викиду < 40 %, які раніше лікувалися інгібітором АПФ та петльовим діуретиком. Перед призначенням такої комбінації слід впевнитися у відсутності гіперкаліємії та ниркової недостатності. Рекомендований ретельний моніторинг каліємії та креатинінемії щотижнево під час першого місяця лікування та щомісячно надалі.

Циклоспорин

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з циклоспорином підвищується ризик виникнення гіперкаліємії. Рекомендується контроль рівня калію в сироватці крові.

Гепарин

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином підвищується ризик виникнення гіперкаліємії. Рекомендується контроль рівня калію в сироватці крові.

Індапамід

Через ризик виникнення гіпокаліємії індапамід слід призначати з обережністю у комбінації з препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (torsades de pointes), такими як:

- антиаритмічні препарати класу IA (квінідин, гідроквінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід, бретиліум);
- деякі нейролептики (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифлуоперазин), бензаміди (амісультірид, сульпірид, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (дроперидол, галоперидол), інші нейролептики (пімозид);
- інші препарати, такі як бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин, пентамідин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, вінкамін внутрішньовенно, метадон, астемізол, терфенадин.

Слід запобігати зниженню рівня калію у плазмі крові та у разі необхідності його коригувати, контролювати QT-інтервал.

Препарати, які знижують рівень калію (амфотерицин В (внутрішньовенно), глюко- та мінералокортикоїди (системної дії), тетракозактид, проносні препарати (стимулюють перистальтику) підвищують ризик зниження калію у сироватці (адитивний ефект). Необхідно контролювати вміст калію у плазмі крові та коригувати його за потреби, зокрема при одночасному застосуванні з серцевими глікозидами. Рекомендується застосовувати проносні препарати, які не стимулюють перистальтику.

Серцеві глікозиди

Низькі рівні калію посилюють токсичні ефекти серцевих глікозидів. Тому необхідно проводити моніторинг рівня калію в плазми крові та ЕКГ-контроль, а також у разі необхідності переглянути терапію.

Алопуринол

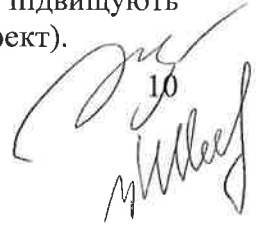
Одночасне застосування з індапамідом підвищує ризик виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Одночасне застосування, щодо якого є застереження

Периндоприл/індапамід/амлодипін

Іміпраміноподібні (трициклічні) антидепресанти, нейролептики підвищують антигіпертензивну дію та ризик розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

10


Інші антигіпертензивні засоби

Застосування інших антигіпертензивних препаратів з Ко-Амлесса може спричинити додаткове зниження артеріального тиску.

Кортикостероїди, тетракозактид (системне застосування)

Послаблення антигіпертензивного ефекту (через затримку води та солей кортикостероїдами).

Периндоприл

Антигіпертензивні засоби та вазодилататори: одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.

Алопуринол, цитостатики, імуносупресивні засоби, системні кортикостероїди або прокаїнамід: одночасне застосування з інгібіторами АПФ збільшує ризик виникнення лейкопенії.

Лікарські засоби для анестезії

Інгібітори АПФ можуть посилювати гіпотензивну дію деяких лікарських засобів для анестезії.

Діуретики

Попереднє лікування високими дозами діуретиків може спричинити зневоднення, що збільшує ризик гіпотензії на початку терапії периндоприлом.

Гліптини (лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин, вільдагліптин): у пацієнтів, яким призначено комбінацію гліптину та інгібітору АПФ, підвищується ризик виникнення ангіоедеми внаслідок того, що гліптин знижує активність дипептидилпептидази-IV (ДПП-IV).

Симпатоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

Препарати золота

Одночасне застосування інгібіторів АПФ, включаючи периндоприл, та ін'єкційних препаратів золота (натрію ауротіомалат) зрідка може спричинити реакції, подібні до тих, що виникають при застосуванні нітратів (симптоми: почервоніння обличчя (припливи), нудота, блювання та гіпотензія).

Рацекадотрил

Відомо, що інгібітори АПФ (наприклад, периндоприл) можуть спричинити розвиток ангіоневротичного набряку. Цей ризик зростає при одночасному застосуванні з рацекадотрилом (лікарським засобом, який застосовують для лікування гострої діареї).

Інгібітори mTOR (наприклад сиролімус, еверолімус, темсиролімус)

У пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори mTOR, підвищується ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Індапамід

Метформін може спричинити молочнокислий ацидоз внаслідок розвитку функціональної ниркової недостатності, пов'язаної з прийомом діуретиків, особливо петльових. Не слід призначати метформін, якщо рівень креатиніну у плазмі крові перевищує 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

Йодоконтрастні засоби

У разі дегідратації, пов'язаної із застосуванням діуретиків, ризик розвитку гострої ниркової недостатності зростає, особливо при застосуванні великих доз йодоконтрастних засобів. До прийому останніх необхідно відновити водний баланс.

Кальцій (солі)

Існує ризик виникнення гіперкальціємії у зв'язку зі зниженням елімінації кальцію в сечу.

Циклоспорин

Існує ризик підвищення концентрації креатиніну без впливу на рівень циркулюючого циклоспорину, навіть якщо немає дефіциту води та натрію.

Амлодипін

Вплив інших лікарських засобів на амлодипін

Інгібітори CYP3A4

Одночасне застосування амлодипіну та потужних чи помірних інгібіторів CYP3A4 (інгібітори протеаз, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин чи

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значущого підвищення експозиції амлодипіну, що також може призвести до підвищення ризику виникнення гіпотензії. Клінічне значення таких змін може бути більш вираженим у пацієнтів літнього віку. Може бути необхідним клінічне спостереження за станом пацієнта та підбір дози.

Грейпфрутовий сік

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

Кларитроміцин

Кларитроміцин є інгібітором CYP3A4. При одночасному застосуванні кларитроміцину з амлодипіном підвищується ризик виникнення гіпотензії. Тому рекомендується ретельне спостереження за пацієнтами при одночасному застосуванні амлодипіну з кларитроміцином.

Інгібітори mTOR (мішень рапаміцину ссавців)

Інгібітори (mTOR), такі як сиролімус, темсиролімус та еверолімус, є субстратами CYP3A. Амлодипін — інгібітор CYP3A слабкої дії. Амлодипін може збільшувати вплив інгібіторів mTOR при одночасному застосуванні.

Індуктори CYP3A4

При одночасному застосуванні відомих індукторів CYP3A4 концентрація амлодипіну в плазмі крові може змінюватися. Таким чином, слід контролювати артеріальний тиск та враховувати регулювання дози як під час, так і після супутнього прийому, особливо із потужними індукторами CYP3A4 (наприклад, рифампіцин, звіробій).

Дантролен (інфузії)

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

Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби

Гіпотензивний ефект амлодипіну потенціює гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних засобів.

Такролімус

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

Циклоспорин

Досліджень взаємодій циклоспорину та амлодипіну при застосуванні здоровим добровольцям або в інших групах не проводилося, за винятком застосування пацієнтам із трансплантованою ниркою, у яких спостерігалося мінливе підвищення залишкової концентрації циклоспорину (в середньому на 0–40 %). Для пацієнтів із трансплантованою ниркою, які застосовують амлодипін, слід розглянути можливість моніторингу концентрацій циклоспорину та, за необхідності, знизити дозу циклоспорину.

Симвастатин

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

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

Особливості застосування.

Усі наведені нижче застереження щодо окремих компонентів, стосуються також лікарського засобу Ко-Амлесса в цілому.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

12


Особливі застереження

Літії

Одночасне застосування літію та комбінації периндоприлу/індапаміду зазвичай не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Калійзберігаючі лікарські засоби, харчові добавки, що містять калій, або замінники солі з калієм

Одночасне застосування периндоприлу з калійзберігаючими лікарськими засобами або харчовими добавками, що містять калій, не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія

Серед пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та за відсутності інших факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозами, під час терапії імуносупресорами, алопуринолом, прокаїнамідом або при поєднанні цих факторів, особливо якщо є порушення функції нирок. У деякого з таких пацієнтів відмічався розвиток серйозних інфекційних захворювань, в декількох випадках – резистентних до інтенсивної антибіотикотерапії. У разі призначення периндоприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Також вони мають сповіщати про будь-який прояв інфекційного захворювання (біль у горлі, лихоманка) (див. розділ «Побічні реакції»).

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк

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

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

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

Повідомлялося, що у пацієнтів негроїдної раси інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк ніж у пацієнтів інших рас.

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

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

Сакубітріл/валсартан

Одночасне застосування периндоприлу із сакубітрілом/валсартаном протипоказане, оскільки підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Розпочинати застосування сакубітрілу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

периндоприлу. Терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Інгібітори mTOR

Супутнє застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад: сироліму, евероліму, темсироліму) і вілдагліптином підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика, з порушенням дихання або без порушення) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно дотримуватися обережності на початку застосування рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад, сироліму, евероліму, темсироліму) і вілдагліптину пацієнтам, які вже приймають інгібітор АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії

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

Проте у пацієнтів, що потребують призначення як інгібіторів АПФ, так і десенсибілізуючої терапії, таких реакцій можна уникнути завдяки тимчасовому припиненню застосування інгібітору АПФ щонайменше за 24 години до проведення десенсибілізації.

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ)

Зрідка у пацієнтів, що приймали інгібітори АПФ під час проведення плазмаферезу ЛНЩ з використанням декстрансульфату, спостерігалось виникнення небезпечних для життя анафілактоїдних реакцій. Розвитку останніх можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припинити лікування інгібітором АПФ.

Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі

Повідомлялося про випадки виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, що приймали інгібітори АПФ під час перебування на гемодіалізі з використанням високопроточних поліакрилових мембран (наприклад AN 69®). Таким пацієнтам слід застосовувати інший тип діалізних мембран або призначати інший клас антигіпертензивних препаратів.

Первинний альдостеронізм

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом зазвичай не відповідають на лікування антигіпертензивними препаратами, які діють шляхом інгібування РААС. Тому таким пацієнтам застосовувати цей лікарський засіб не рекомендується.

Печінкова енцефалопатія

Індапамід: у пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидних та тіазидоподібних діуретиків може спричиняти печінкову енцефалопатію. У такому випадку застосування діуретиків слід негайно припинити.

Фотосенсибілізація

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

Функція нирок

- Пацієнтам з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане.
- Пацієнтам з нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) протипоказана терапія препаратом Ко-Амлесса, що містить комбінацію периндоприлу/індапаміду в дозах 8 мг/2,5 мг (тобто Ко-Амлесса 8 мг/2,5 мг/5 мг та 8 мг/2,5 мг/10 мг).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

- Якщо у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без наявних ознак порушення функції нирок виникли лабораторні ознаки ниркової недостатності, прийом препарату необхідно припинити; можливе відновлення лікування меншою дозою або однією зі складових препарату.
- Таким пацієнтам необхідно проводити частий контроль калію та креатиніну: через 2 тижні від початку лікування та згодом кожні 2 місяці у період терапевтичної стабілізації. Випадки виникнення ниркової недостатності спостерігалися переважно у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або порушеннями функції нирок, включаючи стеноз артерій нирок.
- Цю комбінацію не рекомендується застосовувати пацієнтам із двобічним стенозом артерій нирок або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки.
- Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (у разі серцевої недостатності, дефіциту води та електролітів тощо): значна стимуляція РААС спостерігалася під час чітко вираженого дефіциту води та електролітів (сувора безсольова дієта або тривале лікування діуретиками) у пацієнтів з низьким артеріальним тиском, у разі стенозу артерій нирок, застійної серцевої недостатності або у пацієнтів з цирозом печінки з набряками та асцитом.

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

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

У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну в плазмі крові має відповідати віку, масі тіла та статі.

- Гіповолемія, спричинена втратою води та натрію внаслідок прийому діуретиків на початку лікування, призводить до зниження гломерулярної фільтрації. Внаслідок цього може спостерігатися підвищення рівня сечовини та креатиніну у крові. Така транзиторна функціональна ниркова недостатність не має наслідків у пацієнтів з нормальною функцією нирок, але може посилити наявну ниркову недостатність.
- Пацієнтам із нирковою недостатністю можна застосовувати амлодипін у звичайних дозах. Коливання концентрації амлодипіну у плазмі крові не залежать від ступеня ниркової недостатності.
- Дослідження застосування препарату Ко-Амлесса пацієнтам з порушеннями функції нирок не проводилися. Для пацієнтів з нирковою недостатністю дозування препарату Ко-Амлесса має відповідати окремо підібраним дозам монокомпонентів.

Гіпотензія, дефіцит води та електролітів

Існує ризик раптового зниження артеріального тиску у пацієнтів з дефіцитом натрію (зокрема у пацієнтів зі стенозом ниркових артерій). Тому необхідно систематично перевіряти стан пацієнтів щодо симптомів дефіциту води та електролітів, які можуть виникнути при блюванні або діареї. У таких пацієнтів необхідно регулярно контролювати рівень електролітів у плазмі крові.

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

Рівні натрію

- Лікування будь-яким діуретиком може спричинити зниження рівня натрію у плазмі крові,

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

15
[Підпис]

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

- Гіпонатріємія з гіповолемією може бути причиною дегідратації й ортостатичної гіпотензії. Супутня втрата хлорид-іонів може призвести до вторинного компенсаторного метаболічного алкалозу: частота і ступінь цього ефекту незначні.

Рівні калію

- Лікування комбінацією індапаміду з периндоприлом та амлодипіном не виключає ймовірності виникнення гіпокаліємії, зокрема у пацієнтів із цукровим діабетом або нирковою недостатністю. Як і при застосуванні будь-якого антигіпертензивного препарату разом із діуретиком, слід регулярно проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові.
- Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки пригнічують вивільнення альдостерону. У пацієнтів із нормальною функцією нирок ефект, як правило, незначний. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік понад 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм; прийом інших препаратів, які спричиняють підвищення концентрації калію у плазмі крові (наприклад гепарин, триметоприм або котримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол, особливо антагоністи альдостерону або блокатори ангіотензинових рецепторів, ацетилсаліцилова кислота ≥ 3 г/добу, інгібітори ЦОГ-2 та неселективні НПЗЗ, імунодепресанти, такі як циклоспорин або такролімус). Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо пацієнтам з порушенням функції нирок, також може призвести до значного підвищення рівня калію у плазмі крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозні, іноді летальні, аритмії. Калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, ретельно контролювати функцію нирок та регулярно визначати рівень калію у сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Зниження рівня калію у плазмі крові та гіпокаліємія є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Необхідно запобігати виникненню гіпокаліємії ($< 3,4$ ммоль/л) у пацієнтів з високим ризиком (пацієнти літнього віку та/або ті, що недостатньо харчуються, пацієнти, які приймають багато лікарських засобів, пацієнти з цирозом печінки, що супроводжується набряками та асцитом, пацієнти з ІХС та пацієнти з серцевою недостатністю). У разі виникнення гіпокаліємії підвищуються кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик виникнення порушень ритму. Пацієнти, які мають подовжений інтервал QT вродженого або ятрогенного генезу, також належать до групи ризику. Гіпокаліємія, як і брадикардія, можуть сприяти розвитку тяжких порушень серцевого ритму, в тому числі пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», яка може бути летальною.

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

У разі зниження рівня калію у сироватці крові необхідна його корекція.

Рівень кальцію

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію із сечею та призводити до незначного та тимчасового підвищення рівня кальцію у плазмі. Помітно підвищений рівень кальцію може бути наслідком попередньо не діагностованого гіперпаратиреоїдизму. Лікування слід припинити до обстеження функції паратиреоїдних залоз (див. розділ «Побічні реакції»).

Подвійна блокада РААС

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Є повідомлення що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену збільшує ризик артеріальної гіпотензії, непритомності, інсульту, гіперкаліємії та порушення функції нирок (в т. ч. гострої ниркової недостатності), у сприйнятливих осіб, особливо при одночасному прийомі препаратів, що впливають на РААС.

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, або з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²) одночасний прийом з аліскіреном протипоказаний (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Комбінація інгібіторів АПФ, блокатора рецепторів ангіотензину II або аліскірену через подвійну блокаду РААС не рекомендована (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо застосування подвійної блокади вважається абсолютно необхідним, лікування слід проводити лише під наглядом лікаря та за умови частого ретельного контролю функції нирок, електролітів та артеріального тиску.

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

Реноваскулярна гіпертензія

Лікуванням реноваскулярної гіпертензії є реваскуляризація. Однак для пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією, які чекають на операцію або у яких така операція неможлива, можуть бути корисними інгібітори АПФ.

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

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

Пацієнтам із існуючим або ймовірним стенозом артерії нирок, не слід застосовувати дозування 8 мг/2,5 мг/5 мг та 8 мг/2,5 мг/10 мг, оскільки лікування слід розпочинати в умовах стаціонару з меншої дози.

Кашель

Повідомлялося про виникнення сухого кашлю на тлі лікування інгібіторами АПФ. Цей кашель є тривалим і припиняється після відміни препарату. При виникненні цього симптому слід брати до уваги ятрогенну етіологію кашлю. Якщо терапія інгібітором АПФ є бажаною, можна розглядати питання щодо продовження терапії.

Атеросклероз

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

Гіпертонічний криз

Безпека та ефективність застосування амлодипіну пацієнтам у стані гіпертонічного кризу не вивчалися.

Серцева недостатність/серцева недостатність тяжкого ступеня

Пацієнтам із серцевою недостатністю амлодипін слід призначати з обережністю. У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (III, IV клас за функціональною класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів хронічної серцевої недостатності – NYHA) частота випадків розвитку ангіоневротичного набряку легень при застосуванні амлодипіну була вищою порівняно із плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»). Антагоністи кальцію, включаючи

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

17


амлодипін, необхідно призначати з обережністю пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, тому що вони підвищують ризик виникнення кардіоваскулярних ускладнень та летального наслідку.

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

Стеноз аортального або мітрального клапанів/ гіпертрофічна кардіоміопатія

Необхідно з обережністю призначати інгібітори АПФ пацієнтам з обструкцією виходу з лівого шлуночка.

Пацієнти з цукровим діабетом

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

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

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

Расові особливості

Периндоприл, як і інші інгібітори АПФ, ймовірно, менш ефективно знижує артеріальний тиск у темношкірих пацієнтів з гіпертензією, ніж в інших осіб, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну в крові цих пацієнтів.

Хірургічне втручання/анестезія

Інгібітори АПФ можуть викликати гіпотензію при проведенні анестезії, особливо під час застосування анестетика, який призводить до зниження артеріального тиску. Тому при лікуванні інгібіторами АПФ тривалої дії, такими як периндоприл, препарат рекомендовано, якщо це можливо відмінити за одну добу до хірургічного втручання.

Печінкова недостатність

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

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

Дослідження застосування препарату Ко-Амлесса пацієнтам з порушенням функції печінки не проводилися. Оскільки відомо про ефект окремих компонентів препарату Ко-Амлесса, цей лікарський засіб протипоказаний пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня та має застосовуватися з обережністю при легких та помірних порушеннях функції печінки.

Сечова кислота

У пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти можливе збільшення кількості нападів подагри.

Спортсмени

Спортсменам слід враховувати, що лікарський засіб містить активну речовину (індапамід), яка може спричиняти позитивну реакцію при проведенні допінг-контролю.

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія і вторинна закритокутова глаукома

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Лікарські засоби, які містять сульфонаміди або похідні сульфонаміду, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що призводить до хоріоїдального випоту з дефектом зорового поля, транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають початок різкого зниження гостроти зору або очний біль і, зазвичай, виникають протягом декількох годин до декількох тижнів від початку прийому препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до остаточної втрати зору. Первинним лікуванням є припинення прийому препаратів якомога швидше. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може знадобитися швидке медичне або хірургічне лікування. Фактором ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Пацієнти літнього віку

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Лікарський засіб Ко-Амлесса протипоказаний вагітним або жінкам, які планують вагітність.

Застереження, пов'язані з периндоприлом

Переконалих епідеміологічних доказів тератогенного ризику при застосуванні інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності немає, однак не можна виключати деяке підвищення цього ризику. У випадках, коли продовження лікування гіпотензивними лікарськими засобами вважається обов'язковим, пацієнтки, які планують вагітність, повинні бути переведені на альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають підтверджені дані про безпеку при застосуванні в період вагітності. Якщо в період лікування підтверджується вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Відомо, що прийом інгібіторів АПФ протягом II та III триместрів вагітності чинить токсичний вплив на ембріон (порушення функції нирок, маловоддя, уповільнення формування кісткової тканини черепа) та на організм новонародженої дитини (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо ж прийом інгібіторів АПФ мав місце у II та III триместрах, рекомендовано ультразвукове обстеження функції нирок та будови черепа новонародженого.

За новонародженими, чий матері у період вагітності приймали інгібітори АПФ, слід ретельно спостерігати для своєчасного виявлення і корекції артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Застереження, пов'язані з індапамідом

Кількість даних (менше 300 випадків вагітності) щодо застосування індапаміду під час вагітності обмежена. Наслідком тривалого застосування тiazидного діуретика під час III триместру може бути зниження ОЦК вагітної жінки та маточно-плацентарного кровонаповнення, що може спричинити фетоплацентарну ішемію і затримку розвитку плода. Дослідження на тваринах не свідчать про прямі або непрямі шкідливі ефекти на репродукцію.

Як запобіжний захід, бажано уникати застосування індапаміду під час вагітності.

Застереження, пов'язані з амлодипіном

Деякі дані щодо застосування амлодипіну під час вагітності свідчать про те, що амлодипін або інші антагоністи рецепторів кальцію шкідливо впливають на розвиток плода. Однак є ризик тривалої дії. У дослідженнях на тваринах спостерігали репродуктивну токсичність при високих дозах.

Період годування груддю

Лікарський засіб протипоказаний у період годування груддю.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

19


Застереження, пов'язані з периндоприлом

Немає достатньої інформації щодо застосування периндоприлу у період годування груддю.

Застереження, пов'язані з індапамідом

Інформації щодо проникнення індапаміду/метаболітів у молоко людини недостатньо. Може виникнути підвищена чутливість до похідних сульфонамідів та гіпокаліємія. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят. Індапамід належить до тiazидних діуретиків, які в період годування груддю пригнічують виділення молока.

Індапамід протипоказаний під час годування груддю.

Застереження, пов'язані з амлодипіном

Амлодипін проникає в молоко людини. Частка материнської дози, яку отримує немовля, оцінюється у 3–7 %, максимум – 15 %. Вплив амлодипіну на немовлят невідомий.

Фертильність

Застереження, пов'язані з периндоприлом та індапамідом

Дослідження репродуктивної токсичності не показали впливу на фертильність у самок і самців щурів. Вплив на фертильність людини відсутній.

Застереження, пов'язані з амлодипіном

Повідомляли про оборотні біохімічні зміни головки сперматозоїдів у деяких пацієнтів, які отримували блокатори кальцієвих каналів. Клінічних даних щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність недостатньо. В одному дослідженні на щурах виявлено несприятливий вплив на фертильність самців.

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

Вплив лікарського засобу Ко-Амлесса на здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не вивчався. Периндоприл та індапамід не впливають на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами. Але у деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску.

Амлодипін може незначно або помірно впливати на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. Можливе порушення реакції у разі виникнення у пацієнта запаморочення, головного болю, слабкості, стомлюваності або нудоти.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Для перорального застосування.

1 таблетка препарату Ко-Амлесса на добу одноразово, бажано вранці перед прийомом їжі.

Застосування фіксованої комбінації не передбачене для початкової терапії.

У разі необхідності дозу препарату Ко-Амлесса можна змінити або може бути рекомендований індивідуальний підбір доз окремо за кожним компонентом.

Максимальна рекомендована доза препарату Ко-Амлесса – 8 мг/2,5 мг/10 мг на день.

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

При нирковій недостатності тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане.

Пацієнтам з нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну – 30–60 мл/хв) призначення препарату Ко-Амлесса у дозах 8 мг/2,5 мг/5 мг і 8 мг/2,5 мг/10 мг протипоказане. Таким пацієнтам рекомендується індивідуальне титрування дози за монокомпонентами. Звичайне медичне спостереження має включати ретельний контроль рівня креатиніну та калію.

Одночасне застосування з аліскіреном пацієнтам з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²) протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки лікування препаратом Ко-Амлесса

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

20
[Підпис]

протипоказане. Препарат Ко-Амлесса слід призначати з обережністю пацієнтам з легкими та помірними порушеннями функції печінки у зв'язку з відсутністю рекомендацій щодо дозування амлодипіну.

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

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

Діти.

Дані щодо безпеки та ефективності призначення препарату Ко-Амлесса дітям відсутні, тому його не застосовують цій віковій групі.

Передозування.

Дані щодо передозування препарату Ко-Амлесса відсутні.

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

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

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

Периндоприлат, активну форму периндоприлу, можна видалити з організму за допомогою гемодіалізу. Оскільки амлодипін щільно зв'язаний з білками, діаліз, ймовірно, не буде корисним.

Дані щодо зумисного передозування амлодипіну обмежені.

Згідно з наявними даними можна припустити, що прийом дуже великих доз призведе до надмірної периферичної вазодилатації та рефлекторної тахікардії. Повідомляли про виражену, імовірно, тривалу системну гіпотензію та шок з летальним наслідком.

Клінічно виражена гіпотензія, викликана передозуванням амлодипіну, потребує активної кардіоваскулярної допомоги, зокрема частого контролю функції серця та респіраторної функції, підняття нижніх кінцівок, а також моніторингу ОЦК та сечовиділення.

Призначення вазоконстриктора може бути корисним для відновлення тону судин та артеріального тиску, якщо відсутні протипоказання. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може допомогти усуненню наслідків блокади кальцієвих каналів.

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

Побічні реакції.

Найбільш частими побічними реакціями, які спостерігалися під час застосування периндоприлу, індапаміду та амлодипіну окремо, є: запаморочення, головний біль, парестезії, вертиго, сонливість, порушення зору, дзвін у вухах, пальпітація, припливи, артеріальна гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми), кашель, задишка, розлади з боку шлунково-кишкового тракту (біль у животі, запор, діарея, спотворення смаку (дисгевзія), диспепсія, нудота, блювання), свербіж, шкірні висипи, макулопапульозні висипи, судоми м'язів, астенія, набряк щиколоток, набряк та втомлюваність.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

21


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

Система органів	Побічні реакції	Частота		
		Периндоприл	Індапамід	Амлодипін
Інфекції та інвазії	Риніт	Дуже рідко	-	Нечасто
З боку системи крові та лімфатичної системи	Еозинофілія	Невідомо ¹⁾	-	-
	Агранулоцитоз ²⁾	Дуже рідко	Дуже рідко	-
	Апластична анемія	-	Дуже рідко	-
	Панцитопенія	Дуже рідко	-	-
	Лейкопенія	Дуже рідко	Дуже рідко	Дуже рідко
	Нейтропенія ²⁾	Дуже рідко	-	-
	Гемолітична анемія	Дуже рідко	Дуже рідко	-
	Тромбоцитопенія ²⁾	Дуже рідко	Дуже рідко	Дуже рідко
З боку імунної системи	Реакції гіперчутливості (переважно дерматологічні, у пацієнтів, схильних до алергічних і астматичних реакцій та макуло-папульозних висипів)	-	Часто	Дуже рідко
Порушення метаболізму та розлади харчування	Гіпоглікемія ³⁾	Нечасто ¹⁾	-	-
	Гіперкаліємія, оборотна при відміні ²⁾	Нечасто ¹⁾	-	-
	Гіпонатріємія ²⁾	Нечасто ¹⁾	Невідомо	-
	Гіперкальціємія	-	Дуже рідко	-
	Втрата калію при гіпокаліємії, особливо серйозна, в деяких пацієнтів із високим ризиком ²⁾	-	Невідомо	-
Психічні розлади	Безсоння	-	-	Нечасто
	Розлади настрою	Нечасто	-	Нечасто
	Депресія	-	-	Нечасто
	Розлади сну	Нечасто	-	-
	Сплутаність свідомості	Дуже рідко	-	Рідко
З боку нервової системи	Запаморочення	Часто	-	Часто
	Головний біль	Часто	Рідко	Часто
	Тремор	-	-	Нечасто
	Гіпестезія	-	-	Нечасто
	Парестезія	Часто	Рідко	Нечасто
	Гіпертонія	-	-	Дуже рідко
	Периферична невропатія	-	-	Дуже рідко
	Екстрапірамідальний розлад	-	-	Невідомо
	Спотворення смаку	Часто	-	Нечасто
	Сонливість	Нечасто ¹⁾	-	Часто
	Непритомність	Нечасто ¹⁾	Невідомо	Нечасто
	Інсульт, можливо	Дуже рідко	-	-

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

22

	вторинний щодо надмірної гіпотензії у пацієнтів із високим ризиком ²⁾			
	Виникнення печінкової енцефалопатії у разі печінкової недостатності ³⁾	-	Невідомо	-
З боку органів зору	Погіршення зору	Часто	Невідомо	Часто
	Міопія ²⁾	-	Невідомо	-
	Розмитий зір	-	Невідомо	-
	Хоріоїдальний випіт		Невідомо	
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Вертиго	Часто	Рідко	-
	Дзвін у вухах	Часто	-	Нечасто
З боку серця	Відчуття серцебиття	Нечасто ¹⁾	-	Часто
	Тахікардія	Нечасто ¹⁾	-	Нечасто
	Стенокардія ²⁾	Дуже рідко	-	
	Аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, артеріальну фібриляцію)	Дуже рідко	Дуже рідко	Нечасто
	Інфаркт міокарда, можливо після надмірної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком ²⁾	Дуже рідко	-	Дуже рідко
	Пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (потенційно летальна) ⁴⁾	-	Невідомо	
З боку судин	Приливи	-	-	Часто
	Артеріальна гіпотензія (і прояви, пов'язані з гіпотензією) ²⁾	Часто	Дуже рідко	Нечасто
	Васкуліт	Нечасто ¹⁾	-	Дуже рідко
	Феномен Рейно	Невідомо	-	-
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Кашель ²⁾	Часто	-	Нечасто
	Задихка	Часто	-	Часто
	Бронхоспазм	Нечасто	-	-
	Еозинофільна пневмонія	Дуже рідко	-	-
З боку травного тракту	Біль у животі	Часто	-	Часто
	Запор	Часто	Рідко	Часто
	Діарея	Часто	-	Часто
	Диспепсія	Часто	-	Часто
	Нудота	Часто	Рідко	Часто
	Блювання	Часто	Нечасто	Нечасто
	Сухість у роті	Нечасто	Рідко	Нечасто
	Панкреатит	Дуже рідко	Дуже рідко	Дуже рідко
	Гастрит	-	-	Дуже рідко
	Гіпертрофічний гінгівіт	-	-	Дуже рідко
З боку	Гепатит ²⁾	Дуже рідко	Невідомо	

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

гепатобіліарної системи	Жовтяниця	-	-	Дуже рідко
	Порушення функції печінки	-	Дуже рідко	-
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Набряк Квінке	-	-	дуже рідко
	Ангіоневротичний набряк ²⁾	Нечасто	Дуже рідко	Дуже рідко
	Прурит	Часто	-	Нечасто
	Висипання	Часто	-	Нечасто
	Макуло-папульозні висипи	-	Часто	-
	Кропив'янка ²⁾	Нечасто	Дуже рідко	Нечасто
	Екзантема	-	-	Нечасто
	Алопеція	-	-	Нечасто
	Пурпура	-	Нечасто	Нечасто
	Знебарвлення шкіри			Нечасто
	Гіпергідроз	Нечасто	-	Нечасто
	Реакція фоточутливості	Нечасто ¹⁾	Невідомо	Дуже рідко
	Пемфігоїд	Нечасто ¹⁾	-	-
	Посилення симптомів псоріазу	Рідко ¹⁾	-	-
	Мультиформна еритема	Дуже рідко	-	Дуже рідко
	Токсичний епідермальний некроліз	-	Дуже рідко	Невідомо
	Ексфоліативний дерматит	-	-	Дуже рідко
	Синдром Стівенса — Джонсона	-	Дуже рідко	Дуже рідко
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Судоми м'язів	Часто	-	Часто
	Набряк щиколотки			Часто
	Ускладнення вже наявного гострого дисемінованого червоного вовчака	-	Невідомо	-
	Артралгія	Нечасто ¹⁾	-	Нечасто
	Міалгія	Нечасто ¹⁾	-	Нечасто
	Біль в спині	-	-	Нечасто
З боку сечовивідної системи	Ниркова недостатність	Нечасто	-	Нечасто
	Гостра ниркова недостатність	Дуже рідко	Дуже рідко	-
	Порушення сечовипускання, ніктурія, підвищення частоти сечовипускання	-	-	Нечасто
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Еректильна дисфункція	Нечасто	-	Нечасто
	Гінекомастія			Нечасто
Загальні реакції та порушення у місці введення	Астенія	Часто	-	Нечасто
	Біль у грудях	Нечасто ¹⁾	-	Нечасто
	Біль	-		Нечасто
	Нездужання	Нечасто ¹⁾	-	Нечасто
	Периферичні набряки	Нечасто ¹⁾	-	Дуже часто

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Дослідження	Пірексія	Нечасто ¹⁾	-	-
	Втомлюваність	-	Рідко	Часто
	Підвищення рівня сечовини у плазмі крові	Нечасто ¹⁾	-	-
	Підвищення рівня креатиніну в плазмі крові	Нечасто ¹⁾	-	-
	Підвищення рівня білірубіну в плазмі крові	Рідко	-	-
	Підвищення рівнів ферментів печінки	Рідко	Невідомо	Дуже рідко ⁵⁾
	Зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів ²⁾	Дуже рідко	-	-
	Підвищення рівня глюкози у плазмі крові	-	Невідомо	Дуже рідко
	Підвищення рівня сечової кислоти у плазмі крові	-	Невідомо	-
	Подовження інтервалу QT на ЕКГ ³⁾	-	Невідомо	-
Травми, отруєння та ускладнення після процедур	Збільшення або зменшення маси тіла	-	-	Нечасто
	Падіння	Нечасто ¹⁾	-	-

¹⁾Частота побічних реакцій розрахована на підставі спонтанних повідомлень протягом клінічних досліджень.

²⁾Див. розділ «Особливості застосування».

³⁾Див. розділ «Протипоказання».

⁴⁾Див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування».

⁵⁾В основному з холестазом.

Повідомляли про випадки синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ). СНС АДГ можна розглядати як дуже рідко, але можливе ускладнення, пов'язане з терапією інгібіторами АПФ, включаючи периндоприл.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про передбачувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу вести безперервне спостереження співвідношення «користь/ризик» лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані подавати інформацію про будь-які передбачувані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності.

таблетки по 8 мг/2,5 мг/5 мг, 8 мг/2,5 мг/10 мг, 4 мг/1,25 мг/10 мг, 4 мг/1,25 мг/5 мг:
3 роки.

таблетки по 2 мг/0,625 мг/5 мг:
2 роки.

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

Упаковка.

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

25

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

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

КРКА Польща Сп. з о.о, Польща/ KRKA Polska Sp.z o.o, Poland.

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

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

Вул. Ровнолегла 5, 02-235 Варшава, Польща/ ul. Rownolegla 5, 02-235 Warsaw, Poland.

Хайнц-Лохманн-Штрассе, 5, 27472, м. Куксхавен, Німеччина/ Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Germany.

Дата останнього перегляду.



Текст узгоджено
15.11.2021



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє