

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

Амлесса

(Amlessa®)

Склад:

діючі речовини:

1 таблетка містить: 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну (що відповідає 3,34 мг периндоприлу) та 5 мг амлодипіну (що відповідає 6,935 мг амлодипіну бесилату) або

4 мг периндоприлу терт-бутиламіну (що відповідає 3,34 мг периндоприлу) та 10 мг амлодипіну (що відповідає 13,870 мг амлодипіну бесилату) або

8 мг периндоприлу терт-бутиламіну (що відповідає 6,68 мг периндоприлу) та 5 мг амлодипіну (що відповідає 6,935 мг амлодипіну бесилату) або

8 мг периндоприлу терт-бутиламіну (що відповідає 6,68 мг периндоприлу) та 10 мг амлодипіну (що відповідає 13,870 мг амлодипіну бесилату);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; крохмаль прежелатинізований; натрієво-крохмальгліколят кальцію хлорид, гексагідрат; натрію гідрокарбонат; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту. Інгібітори АПФ в комбінації з антагоністами кальцію. Код АТС C09B B04.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія та/або ішемічна хвороба серця (якщо необхідне лікування периндоприлом та амлодипіном).

Протипоказання.

- підвищена чутливість до периндоприлу (або будь-яких інших інгібіторів АПФ), до амлодипіну (або інших дигідропіридинів) або до будь-якої допоміжної речовини;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі після застосування будь-яких інгібіторів АПФ;
- ідіопатичний або спадковий ангіоневротичний набряк;
- тяжка артеріальна гіпотензія
- шок, включаючи кардіогенний шок;
- обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (наприклад виражений стеноз аорти);
- нестабільна стенокардія;
- серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда (протягом перших 28 днів);
- вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування при вагітності або годуванні груддю»);
- одночасне призначення з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам, хворим на цукровий діабет, або з 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»).

Спосіб застосування та дози.

Починають лікування з 1 таблетки на добу одноразово, яку бажано прийняти вранці перед прийомом їжі. Таблетки не підлягають поділу. Діапазон дозування препарату дає змогу гнучко підібрати співвідношення компонентів залежно від клінічних потреб. Дозу підбирають індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням показання для застосування, перебігу захворювання та показників артеріального тиску. Застосування фіксованої комбінації не підходить для початкової терапії.

Максимальна добова доза – 1 таблетка препарату Амлесса 8 мг/10 мг на добу.

Пацієнти з нирковою недостатністю та пацієнти літнього віку

Виведення периндоприлату уповільнюється у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з нирковою недостатністю. Тому під час лікування необхідно проводити частий контроль рівня креатиніну та калію. Препарат Амлесса можна призначати пацієнтам із КК ≥ 60 мл/хв. Препарат Амлесса протипоказаний пацієнтам з КК < 60 мл/хв у цій лікарській формі. Таким пацієнтам рекомендується індивідуальний підбір доз периндоприлу та амлодипіну.

Зміна концентрації амлодипіну у плазмі не корелює зі ступенем тяжкості ниркової недостатності.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Схема дозування для пацієнтів з печінковою недостатністю не встановлена. Тому препарат Амлесса слід застосовувати з обережністю.

Побічні реакції.

Зазначені нижче побічні ефекти спостерігалися при лікуванні периндоприлом або амлодипіном окрема зареєстровані відповідно до класифікації MedDRA за органами і системами та частотою виникнення дуже часто ($> 1/10$); часто ($> 1/100$ до $< 1/10$); іноді ($> 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($> 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (частоту не можна оцінити на підставі наявних даних). У межах кожної групи за частотою побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності Побічні явища бувають незначними й тимчасовими у більшості пацієнтів.

Клас системи органів	Небажані реакції	Частота	
		Амлодипін	Периндоприл
З боку крові та лімфатичної системи	Еозинофілія	-	Нечасто*
	Лейкопенія/нейтропенія	Дуже рідко	Дуже рідко
	Агранулоцитоз або панцитопенія	-	Дуже рідко
	Тромбоцитопенія	Дуже рідко	Дуже рідко
	Гемолітична анемія у пацієнтів із вродженою недостатністю ферменту G-6PDH	-	Дуже рідко
	Зменшення рівня гемоглобіну і гематокриту	-	Дуже рідко
З боку імунної системи	Алергічна реакція (кропив'янка)	Дуже рідко	Іноді
З боку трофіки та обміну речовин	Гіперглікемія	Дуже рідко	-
	Збільшення маси тіла	Іноді	-
	Зменшення маси тіла	Іноді	-
	Гіпонатріємія	-	Нечасто*
З боку психіки	Безсоння	Іноді	-
	Зміни настрою	Іноді	Іноді
	Порушення сну	-	Іноді
З боку нервової системи	Сонливість	Часто	-
	Запаморочення	Часто	Часто
	Головний біль	Часто	Часто
	Тремор	Іноді	-
	Гіпоестезія	Іноді	-
	Парестезія	Іноді	Часто
	Периферична нейропатія	Дуже рідко	-
	Непритомність	-	Нечасто*
	Вертиго	-	Часто
	Сплутаність свідомості	-	Дуже рідко
З боку органів зору	Порушення зору	Іноді	Часто
З боку органів слуху та рівноваги	Шум у вухах	Іноді	Часто
З боку серця	Пальпітація	Часто	Нечасто*

	Тахікардія		Нечасто*
	Синкопе	Іноді	-
	Ангінозні болі	Рідко	-
	Стенокардія	-	Дуже рідко
	Інфаркт міокарда, можливо, внаслідок вираженої артеріальної гіпотензії у хворих групи високого ризику	Дуже рідко	Дуже рідко
	Аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію та фібриляцію передсердь)	Дуже рідко	Дуже рідко
З боку судин	Гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми)	-	Часто
	Припливи крові	Часто	-
	Артеріальна гіпотензія (та ефекти, пов'язані з артеріальною гіпотензією)	Іноді	Часто
	Інсульт, можливо, внаслідок вираженої артеріальної гіпотензії хворих групи високого ризику	-	Дуже рідко
	Васкуліт	Дуже рідко	Дуже рідко
З боку дихальної системи	Задишка	Іноді	Часто
	Риніт	Іноді	Дуже рідко
	Кашель	Дуже рідко	Часто
	Бронхоспазм	-	Іноді
	Біль за грудниною	-	Рідко
	Еозинофільна пневмонія	-	Дуже рідко
З боку травної системи	Гіперплазія ясен	Дуже рідко	-
	Біль у животі, нудота	Часто	Часто
	Блювання	Іноді	Часто
	Диспепсія	Іноді	Часто
	Зміна ритму дефекації	Іноді	-
	Сухість у роті	Іноді	Іноді
	Спотворення смаку (дисгевзія)	-	Часто
	Зміни смаку	Іноді	-
	Діарея, запор	-	Часто
	Панкреатит	Дуже рідко	Дуже рідко
	Гастрит	Дуже рідко	-
З боку печінки та жовчо вивідних шляхів	Гепатит, холестатична жовтяниця	Дуже рідко	-
	Цитолітичний або холестатичний гепатит	-	Дуже рідко
З боку шкіри та її похідних	Набряк Квінке	Дуже рідко	-
	Ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані		Іноді
	Мультиформна еритема	Дуже рідко	Дуже рідко
	Алопеція	Іноді	-
	Пурпура	Іноді	-
	Зміна кольору шкіри	Іноді	-
	Підвищене потовиділення	Іноді	Іноді
	Свербіж	Іноді	Часто

	Висипання	Іноді	Часто
	Синдром Стівенса-Джонсона	Дуже рідко	-
	Пемфігоїд	-	Нечасто*
	Реакції фоточутливості	-	Нечасто*
	Гіпергідроз	-	Нечасто
З боку кістляво-м'язової апарату та сполучної тканини	Артралгія, міалгія	Іноді	-
	Судоми м'язів	Іноді	Часто
	Біль у спині	Іноді	-
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Порушення сечовипускання, ніктурія, підвищення частоти сечовипускання	Іноді	-
	Ниркова недостатність	-	Іноді
	Гостра ниркова недостатність	-	Дуже рідко
З боку статевих органів і молочної залози	Імпотенція	Іноді	Іноді
	Гінекомастія	Іноді	-
Загальні порушення та реакції в місці введення	Набряк, периферичний набряк	Часто	-
	Втомлюваність	Часто	-
	Біль у грудях	Іноді	-
	Астенія	Іноді	Часто
	Біль	Іноді	-
	Нездужання	Іноді	Нечасто*
	Гіпертермія	-	Нечасто*
Лабораторні показники	Підвищення рівня печінкових ферментів: АЛТ, АСТ (у більшості випадків пов'язані з холестазом)	Дуже рідко	-
	Підвищення рівня білірубіну та печінкових ферментів	-	Рідко
	Підвищення концентрації сечовини у крові та креатиніну в плазмі, гіперкаліємія, яка зникає після відміни препарату	-	Частота невідома

*Частоту було розраховано за даними клінічних досліджень для побічних реакцій, які було виявлено на основі спонтанних повідомлень

Передозування.

Інформація про передозування препарату Амлесса при застосуванні для лікування людей відсутня. Передозування (прийом великих доз) амлодипіну може призвести до надмірної периферичної вазодилатації та, як наслідок, до значної та, можливо, тривалої системної гіпотензії т. ч. з розвитком шоку аж до летального наслідку. Амлодипін не виводиться при гемодіалізі.

Лікування

Клінічно значуща артеріальна гіпотензія, спричинена передозуванням амлодипіну, потребує проведення активних заходів, спрямованих на підтримку функцій серцево-судинної системи, включаючи моніторинг показників роботи серця і легень, забезпечення положення хворого лежачи з піднятими нижніми кінцівками, контроль об'єму циркулюючої крові, діурезу.

Для відновлення тону судин і нормального рівня артеріального тиску показане призначення судинозвужувальних засобів з метою усунення наслідків блокади кальцієвих каналів внутрішньовенно вводять глюконат кальцію.

У деяких випадках може виявитися корисним промивання шлунка.

Оскільки амлодипін значною мірою зв'язується з білками крові, то ефективність діалізу мало ймовірна. Дані про передозування периндоприлу у людей обмежені. Симптомами передозування інгібіторів АПФ є артеріальна гіпотензія, шок, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, прискорене серцебиття, брадикардія, запаморочення, хвилювання, кашель. Лікування слід проводити шляхом внутрішньовенного введення фізіологічного розчину. При появі артеріальної гіпотензії пацієнту необхідно надати горизонтальне положення з низьким узголів'ям. Можна також застосувати ангіотензин II та/або катехоламіни для внутрішньовенного введення. Видалити периндоприл із системного кровообігу можна шляхом гемодіалізу. Для усунення брадикардії, що не піддається лікуванню, розглядають питання щодо імплантації водія ритму. Необхідно постійно контролювати основні показники життєдіяльності, концентрацію електролітів та креатиніну в крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Під час годування груддю приймати препарат Амлесса не рекомендується.

Діти.

Препарат не рекомендується призначати дітям (віком до 18 років) через відсутність досліджень за участю цієї групи пацієнтів.

Особливості застосування.

Усі застереження, що пов'язані з кожним з компонентів препарату, стосуються препарату Амлесса.

Для периндоприлу

Стабільна ішемічна хвороба серця.

У разі якщо протягом першого місяця лікування периндоприлом спостерігався епізод нестабільної стенокардії (будь-якої тяжкості), необхідно ретельно зважити співвідношення ризик/користь перед тим, як вирішувати питання про продовження терапії.

Артеріальна гіпотензія.

Прийом інгібіторів АПФ може спричинити зниження артеріального тиску. Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігається рідше у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією та є більш вірогідною у пацієнтів з гіповолемією, у тих, хто приймає діуретики, знаходиться на дієті з обмеженням кількості солі, у пацієнтів на діалізі, у пацієнтів з діареєю або блюванням або у пацієнтів з тяжкою ренінозалежною артеріальною гіпертензією (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). Симптоматична артеріальна гіпотензія є більш вірогідною у пацієнтів з симптоматичною серцевою недостатністю, із супутньою нирковою недостатністю або без неї.

Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії найбільш вірогідне у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають великі дози петльових діуретиків, мають гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Для зниження ризику симптоматичної артеріальної гіпотензії на початку терапії та на етапі підбору доз пацієнтам необхідно знаходитися під ретельним наглядом лікаря (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Які самі застереження існують для пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може спричинити виникнення інфаркту міокарда або інсульту. При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтального положення та у разі необхідності ввести внутрішньовенно 0,9 % (9 мг/мл) розчин натрію хлориду. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого застосування препарату, який зазвичай можна застосовувати без будь-яких перешкод після відновлення об'єму крові та підвищення артеріального тиску.

У деяких пацієнтів із застійною серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском периндоприлу тербутиламін може спричинити додаткове зниження системного артеріального тиску. Цей ефект є передбачуваним і зазвичай не потребує відміни препарату. Якщо артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, може з'явитися необхідність зниження дози або відміни препарату.

Стеноз аортального та мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і інші інгібітори АПФ, периндоприлу тертбутиламін призначають з обережністю пацієнтам зі стенозом мітрального клапана або обструкцією виходу з лівого шлуночка (аортальний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія).

Ниркова недостатність.

У разі ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) початкову дозу периндоприлу призначають відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а далі – залежно від відповіді пацієнта на лікування. Моніторинг калію та креатиніну є звичайним стандартом для таких пацієнтів (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, що виникає на початку застосування інгібіторів АПФ, може призвести до порушення функції нирок, у деяких випадках із виникненням гострої ниркової недостатності, яка зазвичай є оборотною.

У деяких пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки при застосуванні інгібіторів АПФ спостерігалось збільшення рівнів сечовини крові та креатиніну у сироватці крові, які зазвичай поверталися до норми після припинення лікування. Це особливо стосується пацієнтів із нирковою недостатністю. При наявності супутньої реноваскулярної гіпертензії ризик виникнення тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності підвищується. Лікування таких пацієнтів слід починати під ретельним спостереженням лікаря, з маленьких доз та з обережною титрацією доз. З огляду на вищесказане, лікування діуретиками може сприяти виникненню артеріальної гіпотензії, тому їх потрібно відмінити та проводити моніторинг функції нирок у перші тижні лікування периндоприлу тертбутиламином.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких до початку лікування не було виявлено реноваскулярних захворювань, розвивалося підвищення сечовини крові та креатиніну сироватки крові, зазвичай незначне та тимчасове, особливо коли периндоприлу тертбутиламін призначали одночасно з діуретиком. Але це більш характерно для пацієнтів з уже існуючою нирковою недостатністю. Може стати необхідним зниження дози та/або відміна діуретика та/або периндоприлу тертбутиламіну.

Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі.

У пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі з використанням високопроточних поліакрилових мембран та приймають супутню терапію інгібіторами АПФ, виникали реакції анафілактичного типу. Тому для таких пацієнтів необхідно прийняти рішення щодо використання іншого типу діалітичних мембран або іншого класу антигіпертензивних препаратів.

Пацієнти після трансплантації нирки.

Досвід щодо призначення периндоприлу тертбутиламіну пацієнтам після нещодавно перенесеної операції з трансплантації нирки відсутній.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.

Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу тертбутиламіну (див. розділ «Побічні реакції»). Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках необхідно терміново відмінити препарат і встановити відповідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. У тих окремих випадках, коли набряк розповсюджується лише у зоні обличчя та губ, стан пацієнта, як правило, покращується без лікування. Призначення антигістамінних препаратів може бути корисним для зменшення симптомів.

Ангіоневротичний набряк, пов'язаний з набряком гортані, може призвести до летальних наслідків. У випадках, коли набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань, що спричиняє обструкцію дихальних шляхів, необхідне термінове проведення невідкладної терапії, яка може включати введення адреналіну та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів. Пацієнтам слід знаходитись під ретельним медичним наглядом до повного зникнення симптомів, що виникли, та стабілізації стану.

Пацієнти, які в анамнезі мали ангіоневротичний набряк, що не був пов'язаний з прийомом інгібітору АПФ, знаходяться в групі підвищеного ризику щодо виникнення ангіоедеми під час прийому інгібітору АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення інтестинального ангіоневротичного набряку у пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ. У таких пацієнтів спостерігався абдомінальний біль (з нудотою або блюванням чи без них); у деяких випадках не спостерігалось попереднього ангіоневротичного набряку обличчя та рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз інтестинального ангіоневротичного набряку був встановлений під час комп'ютерної томографії черевної порожнини або ультразвукового дослідження, або під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітору АПФ симптоми ангіоневротичного набряку

зникали. Інтестинальний ангіоневротичний набряк необхідно виключити під час проведення диференційного діагнозу у пацієнтів з абдомінальним болем, які приймають інгібітори АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ).

Рідко у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час проведення плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ) з використанням декстрансульфату можуть виникнути небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Розвитку анафілактоїдних реакцій можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припиняти лікування інгібіторами АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час десенсибілізуючого лікування препаратами, що містять бджолину отруту, можуть виникати анафілактоїдні реакції. Цих реакцій можна уникнути при тимчасовому припиненні застосування інгібітору АПФ, але реакції можуть виникнути знову при необережному проведенні провокаційних проб.

Печінкова недостатність.

Випадки, коли на фоні прийому інгібітору АПФ розвивається синдром, що починається з холестатичної жовтяниці та прогресує у швидкоплинний некроз печінки та іноді смерть, зустрічаються рідко. Механізм розвитку даного синдрому невідомий. Пацієнтам, у яких розвинулася жовтяниця або значне підвищення печінкових ферментів на фоні прийому інгібітору АПФ, необхідно припинити його прийом та пройти відповідне медичне обстеження і отримати лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія.

Серед пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозами, під час терапії імуносупресорами, алопуринолом або прокаїнамідом або при поєднанні цих обтяжуючих факторів, особливо на тлі існуючого порушення функції нирок. Іноді у вищезазначених пацієнтів можуть розвиватися серйозні інфекції, які в поодиноких випадках не відповідають на інтенсивну антибіотикотерапію. Якщо периндоприл призначати таким пацієнтам, рекомендовано періодично контролювати кількість лейкоцитів крові та пацієнти мають знати, що необхідно сповіщати про будь-який прояв інфекційного захворювання (біль у горлі, лихоманку).

Расовий фактор.

Інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як й інші інгібітори АПФ, периндоприл менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас. Що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові пацієнтів з артеріальною гіпертензією з популяції афро-американців.

Кашель.

Повідомлялося про виникнення кашлю на тлі терапії інгібіторами АПФ. За характеристиками кашель є непродуктивним, стійким та припиняється після відміни препарату. Кашель, спричинений прийомом інгібіторів АПФ, потрібно враховувати під час проведення диференційного діагнозу кашлю.

Хірургічне втручання/анестезія.

Периндоприл може блокувати вторинне утворення ангіотензину II у відповідь на компенсаторне вивільнення реніну у пацієнтів при хірургічному втручанні або під час проведення анестезії препаратами, що викликають гіпотензію. Препарат слід відмінити за один день до хірургічного втручання. У разі виникнення артеріальної гіпотензії, якщо вважається, що вона спричинена зазначеним механізмом, стан хворого можна нормалізувати шляхом збільшення об'єму циркулюючої крові.

Гіперкаліємія.

У деяких пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік (понад 70 років), цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, триамтерену або амilorиду), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм, або інших препаратів, які спричинюють підвищення концентрації калію в сироватці крові (наприклад гепарину). Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо пацієнтам із порушенням функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові.

Гіперкаліємія може спричинити серйозну, іноді летальну аритмію. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доречним, їх слід застосовувати з обережністю та з частим моніторингом рівня калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти, хворі на цукровий діабет.

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які приймають пероральні цукрознижувальні засоби або отримують інсулін, необхідно ретельно контролювати рівень глікемії протягом першого місяця терапії інгібіторами АПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Літій.

Одночасний прийом літію та периндоприлу зазвичай не рекомендований (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Калійзберігаючі препарати, харчові добавки, що містять калій або замінники солі з калієм.

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

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Наявні повідомлення щодо виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, інсульту, гіперкаліємії та порушення функції нирок (в т.ч. гострої ниркової недостатності), особливо при одночасному прийомі препаратів, що впливають на РААС. Комбінація інгібітору АПФ (іАПФ) з блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА) або з аліскіреном, враховуючи подвійну блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, не рекомендована.

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»).

Для амлодипіну

Порушення функції печінки.

Період напіввиведення амлодипіну, як і всіх антагоністів кальцію, збільшується у пацієнтів з порушенням функції печінки. З цієї причини застосовувати препарат таким хворим слід з обережністю з ретельним моніторингом рівня печінкових ферментів.

Серцева недостатність.

Пацієнти з серцевою недостатністю мають застосовувати препарат з обережністю.

При застосуванні амлодипіну для лікування пацієнтів із серцевою недостатністю неішемічної етіології (III-IV клас за NYHA) в ході дослідження було відзначено зростання частоти випадків розвитку набряку легень, хоча значущої різниці у частоті погіршення серцевої недостатності порівняно з групою плацебо не спостерігалось.

Застереження при застосуванні

Взаємодії.

Одночасне застосування препарату Амлесса з препаратами літію, калійзберігаючими діуретиками або харчовими добавками, що містять калій, чи з дантроленом не рекомендується.

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

При керуванні автомобілем або роботі з різними механізмами потрібно брати до уваги можливість розвитку таких побічних реакцій препарату, як запаморочення або слабкість.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Усі застереження, що пов'язані з кожним із компонентів препарату, стосуються і препарату Амлесса.

Одночасне застосування не рекомендується

Для периндоприлу.

Лікарські засоби, що спричиняють гіперкаліємію.

Деякі лікарські засоби або терапевтичні класи лікарських засобів можуть спричинити 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. Протипоказано (див. розділ «Протипоказання») одночасне застосування периндоприлу *заліскіреном* пацієнтам, хворим на цукровий діабет, або пацієнтам з порушеною функцією нирок з огляду на підвищений ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок, кардіоваскулярної захворюваності і летальності та не рекомендовано (див. розділ «Особливості застосування») всім іншим групам пацієнтів. *Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину.* Опубліковано дані про те, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або цукровим діабетом з ураженням органів-мішеней одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (в тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з такими при монотерапії препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Подвійна блокада (тобто комбінація інгібітору АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) може бути застосована в індивідуальних випадках та під ретельним контролем функції нирок, рівня калію та артеріального тиску. *Естрамустин.* Підвищується ризик виникнення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Калійзберігаючі діуретики (наприклад триамтерен, амilorид), солі калію. Можливе виникнення гіперкаліємії (у т.ч. летальної), особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю (адитивний гіперкаліємічний ефект). Вищезазначені препарати не рекомендовані для одночасного застосування з периндоприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Однак, якщо одночасне призначення вищезазначених речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий моніторинг калію плазми крові.

Літій. При застосуванні інгібіторів АПФ з препаратами літій можливе оборотне підвищення концентрації літійу у плазмі і, відповідно, підвищення ризику його токсичної дії. Не рекомендується застосовувати периндоприл з препаратами літій. У разі доведеної необхідності такого призначення обов'язково ретельно контролювати рівень літійу у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги.

Протидіабетичні засоби (інсулін, пероральні цукрознижувальні засоби). Епідеміологічні дослідження припускають, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та цукрознижувальних засобів (інсулін, пероральні цукрознижувальні засоби) може призвести до посилення цукрознижувального ефекту з ризиком розвитку гіпоглікемії. Найбільш вірогідно цей феномен може виникати у перші тижні комбінованого лікування та у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Баклофен. Посилюється антигіпертензивний ефект. У разі необхідності слід контролювати артеріальний тиск та адаптувати дозу антигіпертензивних засобів.

Діуретики. 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 або споживанню солі перед початком терапії периндоприлу тертбутиламином. Лікування слід розпочинати з низьких доз та поступово їх збільшувати.

При артеріальній гіпертензії, коли попередньо призначений діуретик міг спричинити недостатність води /електролітів, його необхідно відмінити перед початком лікування інгібітором АПФ (у таких випадках прийом діуретика може бути поновлено з часом) або необхідно призначити інгібітор АПФ у низькій дозі з поступовим її підвищенням.

При застійній серцевій недостатності на тлі прийому діуретика прийом інгібітору АПФ слід розпочинати з мінімальної дози, можливо, після зниження дози діуретика.

У будь-якому випадку необхідно контролювати функцію нирок (рівень креатиніну) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон). У разі одночасного застосування еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу з низькими дозами інгібітору АПФ необхідно мати на увазі, що:

- у випадку недотримання рекомендацій щодо призначення даної комбінації існує ризик виникнення гіперкаліємії (можливо летальної) під час лікування пацієнтів з серцевою недостатністю II-IV класу за NYHA та фракцією викиду < 40 %, які попередньо лікувалися інгібітором АПФ та петльовим діуретиком;
- перед призначенням такої комбінації слід впевнитися у відсутності гіперкаліємії та ниркової недостатності;
- рекомендовано проводити ретельний моніторинг каліємії та креатиніємії щотижнево під час першого місяця лікування та щомісячно надалі.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи ацетилсаліцилову кислоту ≥ 3 г/добу. Можливе послаблення антигіпертензивного ефекту під час одночасного застосування інгібіторів АПФ з НПЗЗ, такими як: ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори ЦОГ-2, неселективні НПЗЗ. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗЗ може призвести до збільшення ризику погіршення функції нирок, у тому числі імовірності розвитку гострої ниркової недостатності, підвищення рівня калію у плазмі крові, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок в анамнезі. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, зокрема пацієнтам літнього віку. Пацієнтам слід відновити водний баланс, а також необхідно приділити увагу моніторингу функції нирок одразу після призначення комбінованої терапії та періодично надалі.

Одночасне застосування, що потребує деякої уваги.

Антигіпертензивні засоби та вазодилататори. Одночасне застосування антигіпертензивних засобів може підвищити гіпотензивний ефект периндоприлу тербутиламіну. Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами, або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.

Гліптени (лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин, вільдагліптин). У пацієнтів, яким призначено комбінацію гліптину та інгібітору АПФ, можливе підвищення ризику виникнення ангіоедеми внаслідок того, що гліптин знижує активність дипептилпептидази-IV (ДПП-IV).

Одночасне застосування деяких *анестетиків, трициклічних антидепресантів або антипсихотропних засобів* з інгібіторами АПФ може призвести до подальшого зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Симптоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

Золото. Нітратоподібна реакція (симптомами є: почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія) зустрічається рідко у пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори АПФ, включаючи периндоприл, та ін'єкційні препарати золота (натрію ауротіомалат).

Для амлодипіну

Дантролен (інфузія). Були відзначені випадки шлуночкової фібриляції з летальним наслідком на тлі застосування верапамілу та внутрішньовенного введення дантролену. Необхідно уникати комбінації амлодипіну та дантролену.

Одночасне застосування, що вимагає особливої уваги

Інгібітори CYP3A4.

При супутньому застосуванні інгібітору CYP3A4 еритроміцину у молодих та дилтіазему у літніх пацієнтів концентрації амлодипіну в плазмі зростали на 22 % та 50 % відповідно. Однак клінічна значущість цих даних точно не відома. Не можна виключати можливість того, що потужні інгібітори CYP3A4 (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, ритонавір) підвищуватимуть концентрації амлодипіну в плазмі крові сильніше, ніж дилтіазем.

Амлодипін слід обережно застосовувати разом з інгібіторами CYP3A4, однак небажаних явищ, спричинених такою взаємодією, не відмічалось.

Індуктори CYP3A4.

Немає даних про вплив індукторів CYP3A4 на амлодипін. Супутнє застосування індукторів CYP3A4 (наприклад рифампіцину, звіробою звичайного) може знизити концентрації амлодипіну в плазмі. Слід з обережністю застосовувати амлодипін з індукторами CYP3A4.

Клінічні дослідження взаємодії демонструють, що грейпфрутовий сік, циметидин, алюміній/магній (антацид) та силденафіл не впливали на фармакокінетику амлодипіну.

Супутнє застосування, що потребує спостереження

Бета-блокатори у хворих із серцевою недостатністю (бізопролол, карведилол, метопролол).

Ризик артеріальної гіпотензії та слабкості серця у пацієнтів із серцевою недостатністю може бути прихованим або неконтрольованим (негативний вплив інотропного ефекту). Крім того, лікування бета-блокаторами може звести до мінімуму дію симпатичних рефлексивних реакцій у випадку надмірного гемодинамічного впливу.

Інші комбінації.

Амлодипін можна безпечно застосовувати разом із тiazидними діуретиками, β -блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, нітратами тривалої дії, сублінгвальними формами нітрогліцерину, дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафілом, антацидами (гелем гідроокису алюмінію, магнію гідроксидом, симетиконом), циметидином, нестероїдними протизапальними засобами, антибіотиками та пероральними гіпоглікемічними засобами.

Отже, специфічні дослідження, проведені із застосуванням певних препаратів, не виявили жодного впливу на амлодипін.

- Одночасне застосування амлодипіну з циметидином не змінює фармакокінетику амлодипіну
- При сумісному застосуванні амлодипіну та силденафілу кожний із засобів незалежно проявляє свій гіпотензивний ефект.
- Грейпфрутовий сік: сумісне застосування 240 мл грейпфрутового соку й одноразової пероральної дози 10 мг амлодипіну у 20 здорових добровольців не впливало на фармакокінетику амлодипіну
- Крім того, специфічні дослідження, проведені із застосуванням певних препаратів, показали, що амлодипін не виявляє жодного впливу на фармакокінетичні параметри.
- Аторвастатин. Одночасне багаторазове застосування 10 мг амлодипіну і 80 мг аторвастатину не впливало на рівноважні фармакокінетичні параметри аторвастатину.
- Дигоксин. Одночасне застосування амлодипіну та дигоксину у здорових добровольців не змінює рівень останнього у сироватці крові та його нирковий кліренс.
- Варфарин. Одночасне застосування амлодипіну з варфарином у здорових добровольців чоловічої статі не викликало значного впливу варфарину на протромбіновий час. Одночасне застосування амлодипіну з варфарином істотно не змінює дію варфарину на протромбіновий час.
- Циклоспорин. Фармакокінетичні дослідження із застосуванням циклоспорину показали, що амлодипін не змінює фармакокінетичні властивості циклоспорину.

Одночасне застосування, що вимагає особливої уваги

Баклофен. Посилює гіпотензивну дію. Необхідно вести моніторинг артеріального тиску та ниркової функції та коригувати при необхідності дозу гіпотензивного препарату

Супутнє застосування, що потребує спостереження

Антигіпертензивні засоби (а саме бета-блокатори) та вазодилатори.

- Одночасне застосування цих препаратів може підвищити гіпотензивний вплив периндоприлу і амлодипіну.
- Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або вазодилаторами може ще більше знизити артеріальний тиск, а тому повинно призначатися з обережністю.
- Кортикостероїди, тетракозактид зменшують антигіпертензивну дію препарату (затримка рідини й солей у результаті дії кортикостероїдів).
- Альфа-блокатори (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин) підсилюють гіпотензивну дію та підвищують ризик ортостатичної артеріальної гіпотензії.
- Аміфостин може підсилювати гіпотензивну дію амлодипіну.
- Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики посилюють гіпотензивну дію та ризик розвитку ортостатичної артеріальної гіпотензії

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Швидкість та ступінь всмоктування периндоприлу та амлодипіну як монопрепаратів у складі препарату Амлесса суттєво не відрізняються.

Периндоприл

Периндоприл є інгібітором АПФ ферменту, який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II (ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ)). Перетворюючий фермент, або кіназа, є ексопептидазою, яка дає змогу перетворювати ангіотензин I на ангіотензин II, а також спричиняє розпад вазодилаторного

агента брадикініну з утворенням неактивного гептапептиду. Гальмування активності ангіотензинперетворюючого ферменту призводить до зменшення концентрації ангіотензину II у плазмі крові, що супроводжується збільшенням активності реніну у плазмі (шляхом інгібування негативної оцінки вивільнення реніну) і зменшенням секреції альдостерону. Оскільки ангіотензинперетворюючий фермент блокує брадикінін, гальмування активності цього ферменту призводить до збільшення активності циркулюючої та локальної калікреїн-кінінової системи і, тим самим, до активації системи простагландинів. Такий механізм сприяє дії інгібіторів АПФ щодо зниження артеріального тиску і частково відповідає за появу деяких побічних ефектів (наприклад кашлю).

Периндоприл в організмі перетворюється на активний метаболіт – периндоприлат. Інші метаболіти не демонструють гальмування активності АПФ *in vitro*.

Амлодипін

Амлодипін – антагоніст іонів кальцію, який блокує надходження іонів кальцію крізь мембрани до клітин гладких м'язів міокарда та судин. Механізм гіпотензивної дії амлодипіну зумовлений безпосереднім впливом на гладкі м'язи судин. Точний механізм дії амлодипіну при стенокардії не встановлений, але відомо, що амлодипін зменшує ішемію міокарда двома шляхами.

Амлодипін розширює периферичні артеріоли і таким чином знижує загальний периферичний опір (постнавантаження), проти якого працює серце. Зниження навантаження на серце призводить до зниження споживання енергії та потреби міокарда в кисні.

Механізм дії амлодипіну також, можливо, залучає розширення основних коронарних артерій та коронарних артеріол. Таке розширення збільшує постачання кисню до міокарда у пацієнтів зі стенокардією. Принцип метала. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією дозування 1 раз на добу забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску (як в положенні стоячи, так і лежачи) протягом усього 24-годинного інтервалу.

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

Фармакокінетика.

Периндоприл

Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується, максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 1 години. Період напіввиведення периндоприлу з плазми крові становить 1 годину. Периндоприл являє собою проліки. 27 % від прийнятої дози периндоприлу потрапляє у кровотік у вигляді активного метаболіту периндоприлату. Крім активного периндоприлату периндоприл утворює ще 5 неактивних метаболітів. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3-4 години.

Оскільки прийом їжі зменшує перетворення периндоприлу на периндоприлат, а отже зменшується і його біодоступність, то периндоприлу аргінін рекомендується приймати перорально в одноразовій добовій дозі вранці перед їдою.

Існує лінійний взаємозв'язок між дозою периндоприлу та його концентрацією в плазмі крові.

Об'єм розподілу незв'язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг. Зв'язування периндоприлату з білками плазми становить 20 %, в основному з ангіотензинперетворюючим ферментом, але є дозозалежним. Периндоприлат виводиться з сечею, і період остаточного напіввиведення незв'язаного периндоприлату становить приблизно 17 годин. Стан рівноваги досягається через 4 доби.

Виведення периндоприлату зменшується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю. Тому необхідно регулярно проводити моніторинг рівня калію та креатиніну.

Діалізний кліренс периндоприлату становить 70 мл/хв.

Кінетика периндоприлу змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс основної молекули зменшується вдвічі. Однак кількість периндоприлату, що утворюється, не зменшується. Отже, таким хворим не потрібно коригувати дозу.

Амлодипін

Після перорального прийому в терапевтичних дозах амлодипін добре всмоктується і досягає максимальної концентрації у крові через 6-12 годин після прийому. Абсолютна біодоступність становить від 64 до 80 %. Об'єм розподілу дорівнює приблизно 21 л/кг. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну. Дослідження *in vitro* показали, що приблизно 97,5 % циркулюючого амлодипіну зв'язується з білками плазми крові.

Період напіввиведення із плазми крові становить приблизно 35-50 годин, що дозволяє призначати препарат один раз на добу. Амлодипін метаболізується в печінці з утворенням неактивних метаболітів. 60 % від прийнятої дози виводяться з сечею, а 10 % препарату – у незміненому вигляді

Застосування пацієнтам літнього віку Час, необхідний для досягнення максимальної концентрації амлодипіну у плазмі крові, однаковий як у пацієнтів літнього віку, так і у молодших пацієнтів. У людей літнього віку спостерігається тенденція до зниження кліренсу амлодипіну, що призводить до збільшення AUC (площі під кривою «концентрація/час») та періоду напіввиведення. Рекомендований режим дозування для пацієнтів літнього віку є аналогічним, однак збільшення дози слід проводити з обережністю.

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю. Див. «Спосіб застосування та дози».

Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки Період напіввиведення амлодипіну, як і всіх антагоністів кальцію, збільшується у пацієнтів з порушенням функції печінки.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

4 мг/5 мг: білі або майже білі, круглі, трохи двоопуклі таблетки зі скошеними краями

4 мг/10 мг: білі або майже білі, у формі капсули, двоопуклі, з насічкою з одного боку таблетки;

8 мг/5 мг: білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки зі скошеними краями

8 мг/10 мг: білі або майже білі, круглі, двоопуклі зі скошеними краями таблетки з рискою з одного боку.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.