

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Антенза, 5 мг+4 мг, таблетки
Антенза, 5 мг+8 мг, таблетки
Антенза, 10 мг+4 мг, таблетки
Антенза, 10 мг+8 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин и периндоприл.

Антенза, 5 мг+4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5,0 мг амлодипина (что соответствует 6,935 мг амлодипина бесилата), 4,07 мг периндоприла трет-бутиламина (что соответствует 3,395 мг периндоприла).

Антенза, 5 мг+8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5,0 мг амлодипина (что соответствует 6,935 мг амлодипина бесилата), 8,14 мг периндоприла трет-бутиламина (что соответствует 6,79 мг периндоприла).

Антенза, 10 мг+4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10,0 мг амлодипина (что соответствует 13,87 мг амлодипина бесилата), 4,07 мг периндоприла трет-бутиламина (что соответствует 3,395 мг периндоприла).

Антенза, 10 мг+8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10,0 мг амлодипина (что соответствует 13,87 мг амлодипина бесилата), 8,14 мг периндоприла трет-бутиламина (что соответствует 6,79 мг периндоприла).

Полный перечень вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Антенза, 5 мг+4 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета.

Антенза, 5 мг+8 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета.

Антенза, 10 мг+4 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета.

Антенза, 10 мг+8 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Антенза показан для лечения пациентов с эссенциальной гипертензией и/или стабильной ишемической болезнью сердца, у которых надлежащий контроль заболевания достигнут с помощью одновременного применения амлодипина и периндоприла в тех же дозах.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза – 1 таблетка в сутки.

Комбинация с фиксированной дозой не подходит для начальной терапии.

Если необходимо изменить дозировку, следует титровать дозы компонентов препарата по отдельности.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью и пациенты пожилого возраста (см. разделы 4.4 и 5.2)

У пожилых пациентов, а также у пациентов с почечной недостаточностью замедляется выведение периндоприла. Поэтому медицинское наблюдение должно включать частый мониторинг уровня креатинина и калия.

Лекарственный препарат Антенза может быть назначен пациентам с клиренсом креатинина (КК), равным или превышающим 60 мл/мин. Лекарственный препарат Антенза противопоказан пациентам с КК менее 60 мл/мин (см. раздел 4.3). Пациентам с нарушением функции почек рекомендуется индивидуальный подбор доз амлодипина и периндоприла. Амлодипин, применяемый в эквивалентных дозах, одинаково хорошо переносится пациентами как пожилого возраста, так и более молодыми пациентами. Не требуется изменения режима дозирования у пациентов пожилого возраста, однако увеличение дозы следует проводить с осторожностью. Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью тяжести почечной недостаточности. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.

Пациенты с нарушением функции печени (см. разделы 4.4 и 5.2).

Для пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью подбор дозы необходимо проводить с осторожностью. Рекомендуется начинать прием препарата с низких доз (см. разделы 4.4. и 5.2.). Выбор оптимальной начальной и поддерживающей дозы для пациентов с печеночной недостаточностью следует проводить индивидуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Фармакокинетика амлодипина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучена. Для таких пациентов прием амлодипина необходимо начать с наименьшей дозы и увеличивать ее постепенно.

Дети

Лекарственный препарат Антенза не следует назначать детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла и амлодипина у данных групп пациентов в виде комбинированной терапии.

Способ применения

Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром, перед приемом пищи. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, запивая водой.

4.3. Противопоказания

Связанные с периндоприлом

- гиперчувствительность к действующему веществу, к другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ в прошлом (см. раздел 4.4);
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6);
- одновременное применение препарата Антенза вместе с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73м²) (см. разделы 4.5 и 5.1);

- одновременное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил и валсартан. Между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения препаратом Антенза необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.4 и 4.5);
- экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5);
- выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4).

Связанные с амлодипином

- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 90 мм рт.ст.);
- гиперчувствительность к действующему веществу или к производным дигидропиридина;
- шок, включая кардиогенный шок;
- обструкция выходного отдела левого желудочка (например, аортальный стеноз тяжелой степени);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

Связанные с препаратом Антенза

Все противопоказания, связанные с каждым из компонентов в отдельности, распространяются на фиксированную комбинацию.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Все указанные ниже предупреждения, связанные с каждым из компонентов в отдельности, распространяются на фиксированную комбинацию.

Связанные с амлодипином

Особые указания

Эффективность и безопасность амлодипина при гипертоническом кризе не установлены.

Сердечная недостаточность

Лечение пациентов с сердечной недостаточностью следует проводить с осторожностью. При применении амлодипина у пациентов с ХСН III и IV функционального класса по классификации NYHA возможно развитие отека легких. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК), включая амлодипин, необходимо с осторожностью применять у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, в связи с возможным увеличением риска развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и увеличением риска смерти.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения ($T_{1/2}$) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) амлодипина увеличиваются. Рекомендации по дозированию препарата не установлены. Прием амлодипина необходимо начать с наиболее низких доз и соблюдать меры предосторожности как в начале лечения, так и при увеличении дозы. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повышать дозу следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста увеличение дозы следует проводить с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2).

Почечная недостаточность

Пациенты с почечной недостаточностью могут принимать амлодипин в стандартных дозах. Изменения плазменных концентраций амлодипина не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.

Лекарственные взаимодействия

Совместное применение лекарственного препарата Антенза с препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими добавками или диуретиком не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Связанные с периндоприлом

Особые указания

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

На фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, включая периндоприл, в редких случаях отмечался ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. Он может развиваться в любое время в период лечения. В таких случаях следует сразу же прекратить прием периндоприла, госпитализировать пациента и начать соответствующий мониторинг, чтобы удостовериться, что все симптомы разрешились к моменту выписки пациента. Отек лица и губ обычно проходит без лечения, хотя для облегчения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Вовлечение языка, гортани или голосовой щели может привести к нарушению проходимости дыхательных путей, в этом случае следует сразу же начать соответствующее лечение, сделать подкожную инъекцию раствора адреналина и принять меры для обеспечения проходимости дыхательных путей.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АПФ, повышен риск его развития при приеме ингибиторов АПФ (см. раздел 4.3).

В редких случаях у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, отмечался ангионевротический отек кишечника. Пациенты жаловались на боль в животе (с тошнотой или рвотой, или без них); в некоторых случаях ангионевротический отек лица отсутствовал в анамнезе и уровни С-1 эстеразы были в норме. Диагноз ангионевротического отека ставился на основании КТ или УЗИ живота или во время хирургического вмешательства, а симптомы исчезали после прекращения приема ингибитора АПФ. Ангионевротический отек кишечника следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, с жалобами на боль в животе.

Совместное применение с сакубитрилом/валсартаном

Сочетание периндоприла с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышения риска ангионевротического отека (см. раздел 4.3). Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом/валсартаном должен составлять не менее 36 часов. При прекращении лечения сакубитрилом/валсартаном между приемом последней дозы сакубитрила/валсартана и началом лечения периндоприлом необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.3 и 4.5). Одновременное применение ингибиторов АПФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы NEP (например, рацекадотрил), ингибиторов mTOR (например, сиролimus, эверолимус, темсиролimus) и глиптинов (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может повысить риск ангионевротического отека (см. раздел 4.5). В этой связи необходимо тщательно взвесить соотношение пользы и риска перед назначением рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролimus, эверолимус, темсиролimus) и глиптинов (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) пациентам, принимающим ингибиторы АПФ.

Анафилактикоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактикоидные реакции. Для предотвращения анафилактикоидной реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактические реакции во время десенсибилизации

Существуют отдельные сообщения о развитии стойких, анафилактических реакций при приеме ингибиторов АПФ во время терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ следует принимать с осторожностью склонным к аллергиям пациентам при проведении десенсибилизации и полностью избегать тем, кто проходит иммунотерапию ядом. Тем не менее, эти реакции можно предотвратить, временно отменив ингибиторы АПФ не менее чем за 24 часа до лечения у пациентов, которым необходимо провести десенсибилизацию и использовать ингибиторы АПФ.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ отмечались нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной почечной функцией при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения развивается редко. Периндоприл следует использовать с крайней осторожностью у пациентов с коллагенозами, при приеме иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при сочетании этих отягчающих факторов, особенно если в анамнезе имеется нарушение функции почек. У некоторых из этих пациентов развились тяжелые инфекции, которые в некоторых случаях не поддавались интенсивному лечению антибиотиками. Если такие пациенты принимают периндоприл, рекомендуется периодически проводить анализ лейкоцитарной формулы, а пациентам следует сообщать о любых признаках инфекции (например, боль в горле, лихорадка) (см. раздел 4.8).

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки при применении ингибиторов АПФ повышен риск гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3). Диуретики могут усугублять это состояние. Снижение функции почек может проявляться только незначительными изменениями сывороточной концентрации креатинина, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Доказано, что одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и вызывает снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если двойная блокада является абсолютно необходимой, ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, уровней электролитов и артериального давления.

Пациентам с диабетической нефропатией нельзя назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II одновременно.

Первичный гиперальдостеронизм

Антигипертензивные препараты, угнетающие ренин-ангиотензиновую систему, как правило, неэффективны у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. В связи с этим применение данного препарата не рекомендуется.

Беременность

Прием ингибиторов АПФ не следует начинать во время беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ необходимо, при планировании беременности пациенток следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с установленным профилем безопасности для использования во время беременности. При наступлении беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативное лечение (см. разделы 4.3 и 4.6).

Меры предосторожности

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов без сопутствующих заболеваний. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью АГ с высокой активностью ренина (см. разделы 4.5 и 4.8). У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии лекарственным препаратом Антенза. Подобный подход применяется и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения. В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведен в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует восполнить объем циркулирующей крови при помощи внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также пациентам с митральным стенозом.

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (КК < 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина (см. раздел 4.2). Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови (см. раздел 4.8). У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Чаще этот эффект отмечается у пациентов с почечной недостаточностью. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов. У некоторых пациентов с АГ без признаков поражения сосудов почек возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном назначении периндоприла с диуретиком, обычно незначительное и преходящее. Чаще этот эффект отмечается у пациентов с предшествующим нарушением функции почек.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно развитие фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ пациентам следует прекратить прием препарата (см. раздел 4.8) и находиться под наблюдением врача.

Этнические различия

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

Кашель

При использовании ингибиторов АПФ отмечался сухой кашель. Характер и исчезал при отмене лечения. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

У пациентов, которым планируется проведение обширных операций или использование средств для анестезии, вызывающих артериальную гипотензию, периндоприл может блокировать образование ангиотензина II на фоне компенсаторного высвобождения ренина. Лечение следует прекратить за сутки до операции. При развитии артериальной гипотензии по указанному механизму следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация ХСН, метаболический ацидоз), совместное применение калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, или амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин, ко-тримоксазол, также известный как комбинация сульфаметоксазол+триметоприм). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходимо совместное применение периндоприла и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Пациенты с сахарным диабетом

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. раздел 4.5).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Амлодипин

Комбинации, не рекомендованные к применению

Дантролен (внутривенное введение)

У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и внутривенного введения дантролена, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить совместный прием БМКК, в том числе амлодипина, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Индукторы изофермента CYP3A4

При совместном применении изученных индукторов изофермента CYP3A4, концентрация амлодипина в плазме крови может варьировать. Поэтому необходимо контролировать АД и корректировать дозу препарата как во время лечения, так и после совместного применения (в частности, при совместном применении с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (такими как рифампицин, зверобой продырявленный).

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Совместное применение амлодипина и сильных либо умеренных ингибиторов изофермента СYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы ~~азолов, макролиды~~, например, эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста, в связи с чем может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы. У пациентов, принимающих амлодипин одновременно с кларитромицином, повышен риск развития артериальной гипотензии. Следует проводить тщательное наблюдение пациентов, принимающих амлодипин одновременно с кларитромицином.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Амлодипин усиливает гипотензивное действие препаратов, обладающих антигипертензивным действием.

Такролимус

Существует риск повышения концентрации такролимуса в плазме крови при совместном применении с амлодипином. Во избежание токсических эффектов такролимуса при совместном применении этих препаратов требуется контроль концентрации такролимуса в плазме крови и коррекция его дозы при необходимости.

Ингибиторы mTOR

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами изофермента СYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента СYP3A. При совместном применении амлодипин может увеличить экспозицию ингибиторов mTOR.

Циклоспорин

Исследования взаимодействия амлодипина и циклоспорина не проводились у здоровых добровольцев или в других популяциях, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых отмечалась вариабельность повышения наименьших концентраций циклоспорина в плазме крови (в среднем от 0 до 40 %). Следует рассмотреть возможность контроля концентрации циклоспорина в плазме крови у пациентов после трансплантации почки при одновременном применении с амлодипином. При необходимости доза циклоспорина должна быть снижена.

Симвастатин

При совместном приеме нескольких доз амлодипина по 10 мг и симвастатина по 80 мг было отмечено увеличение экспозиции симвастатина на 77 % по сравнению с изолированным приемом симвастатина. У пациентов, принимающих амлодипин, следует ограничить прием симвастатина до 20 мг в сутки.

Другие комбинации лекарственных препаратов

В ходе клинических исследований лекарственных взаимодействий амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина. Совместный прием амлодипина и употребление грейпфрутов или грейпфрутового сока не рекомендуется в связи с возможным повышением биодоступности амлодипина у некоторых пациентов, что, в свою очередь, может привести к усилению эффектов снижения АД.

Периндоприл

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада РААС путем комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопровождается повышением частоты нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности), в сравнении с использованием одного препарата, воздействующего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарственные препараты, повышающие риск ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку это повышает риск ангионевротического отека (см. раздел 4.3

и 4.4). Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом/валсартаном должен составлять не менее 36 часов. Между приемом последней дозы сакубитрила/валсартана и началом лечения периндоприлом необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.3 и 4.4).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может привести к повышенному риску ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые препараты могут увеличить риск развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарины, иммунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), триметоприм и лекарственные препараты, содержащие ко-тримоксазол (сульфаметоксазол+триметоприм). Комбинация этих препаратов повышает риск развития гиперкалиемии.

Сочетанное применение противопоказано

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

Совместное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел 4.3.). Возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Экстракорпоральная терапия

Экстракорпоральные методы лечения, ведущие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием некоторых высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловых), или аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3). Если пациенту необходима экстракорпоральная терапия, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или другого класса антигипертензивных препаратов.

Комбинации, не рекомендуемые к применению

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), повышен риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел 4.4).

Сочетание терапии с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА II)

По имеющимся литературным данным, у пациентов с установленной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней совместное применение ингибиторов АПФ и БРА II приводит к увеличению частоты развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС. Применение двойной блокады РААС (например, одновременный прием ингибиторов АПФ и БРА II) должно быть ограничено единичными случаями со строгим контролем функции почек, содержания калия в плазме крови и АД (см. раздел 4.4).

Эстрамустин

Совместное применение может привести к повышению риска развития нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек (отек Квинке).

Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид) и соли калия
Гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции

почек (аддитивные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4). Если, тем не менее, совместное применение показано, их следует применять с соблюдением мер предосторожности и регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови. Особенности применения спиронолактона при ХСН описаны далее по тексту (см. раздел 4.5, подраздел «Сочетание препаратов, требующее особого внимания»).

Препараты лития

При совместном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ сообщалось об обратимом повышении содержания лития в плазме крови и связанных с этим токсических эффектах (тяжелых нейротоксических эффектах). Совместное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии необходим регулярный контроль содержания лития в плазме крови (см. раздел 4.4).

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Гипогликемические средства (инсулин, производные сульфонилмочевины)
Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, пероральные сахароснижающие препараты) может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект вероятнее всего можно наблюдать в первые недели совместного применения и у пациентов с нарушением функции почек.

Калийнесберегающие диуретики

У пациентов, получающих диуретики, особенно у пациентов с гиповолемией и/или сниженной концентрацией солей, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При артериальной гипертензии у пациентов с гиповолемией или сниженной концентрацией солей на фоне терапии диуретиками, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При применении диуретиков в случае ХСН ингибитор АПФ должен быть назначен в очень низкой дозе, возможно, после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика. Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ:

При лечении ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка <40 % у пациентов, ранее получавших ингибиторы АПФ и «петлевые» диуретики, существует риск развития гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов. Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушения функции почек. Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)

При одновременном применении ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП), может наблюдаться ослабление антигипертензивного

эффекта. Совместное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к увеличению риска ухудшения функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при применении комбинации препарата и НПВП, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и тщательно контролировать функцию почек как в начале лечения, так и периодически в процессе лечения.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Симпатомиметики

Могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота

Сообщалось о редких случаях нитритоидных реакций (с такими симптомами, как гиперемия кожи лица, тошнота, рвота, гипотензия) у пациентов на фоне совместного применения ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, и инъекционного препарата золота (ауротиомалат натрия).

Ангенза

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Баклофен

Возможно усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД, при необходимости, требуется коррекция дозы амлодипина.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Гипотензивные средства (например, бета-адреноблокаторы) и вазодилататоры

Возможно усиление антигипертензивного эффекта периндоприла и амлодипина. Следует соблюдать осторожность при совместном применении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.

Кортикостероиды (минерало- и глюкокортикостероиды), тетракозактид

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

Альфа-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин)

Усиление антигипертензивного действия и повышение риска ортостатической гипотензии.

Амифостин

Возможно усиление антигипертензивного эффекта амлодипина.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии

Усиление антигипертензивного действия и повышение риска ортостатической гипотензии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Амлодипин

Безопасность амлодипина при беременности у человека не установлена.

В исследованиях на животных отмечалась репродуктивная токсичность при высоких дозах (см. раздел 5.3). Применение при беременности возможно только в случае отсутствия более безопасной альтернативы и когда заболевание несет больший риск для матери и плода.

Периндоприл

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется во время первого триместра беременности (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенности при воздействии ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не являются однозначными; тем не менее, нельзя исключить небольшое увеличение риска. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ обязательно, при планировании беременности пациенток следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с установленным профилем

безопасности для использования во время беременности. При наступлении беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативное лечение.

Известно, что прием ингибиторов АПФ во втором и третьем триместре вызывает фетотоксичность (снижение почечной функции, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

Если ингибиторы АПФ принимались, начиная со второго триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование почечной функции и черепа плода. Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Кормление грудью

Амлодипин

Амлодипин выводится с грудным молоком. Доля материнской дозы, полученная младенцем, оценивалась с помощью интерквартильного размаха, который составлял 3–7 %, максимум 15 %. Действие амлодипина на младенцев не изучено.

Решение о продолжении/прекращении терапии или грудного вскармливания следует принимать, учитывая пользу от кормления грудью для ребенка и пользу от приема амлодипина для матери.

Периндоприл

Ввиду отсутствия информации об использовании периндоприла в период кормления грудью применение периндоприла не рекомендуется, и во время кормления грудью предпочтение отдается альтернативным препаратам с установленным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного ребенка.

Фертильность

Амлодипин

Сообщалось об обратимых биохимических изменениях в головке сперматозоидов у некоторых пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов. Клинические данные недостаточны для определения потенциального влияния амлодипина на фертильность. В одном исследовании на крысах отмечалось нежелательное воздействие на фертильность самцов (см. раздел 5.3).

Периндоприл

Не выявлено влияния периндоприла на репродуктивную функцию или фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами

Хотя на фоне приема лекарственного препарата какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автотранспортом или другими сложными механизмами не наблюдалось, однако, вследствие возможного чрезмерного снижения АД, развития головокружения, сонливости и других нежелательных реакций, следует соблюдать осторожность в перечисленных ситуациях, особенно в начале лечения и при увеличении дозы.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые нежелательные реакции при приеме периндоприла и амлодипина в виде монотерапии: отек, сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения), дисгевзия (расстройство вкуса), парестезия, нарушения зрения (включая диплопию), звон в ушах, вертиго, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия (и симптомы, связанные с этим), одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение частоты и характера стула, диарея, запор, кожный

зуд, кожная сыпь, экзантема, припухлость в области суставов (припухлость в области лодыжек), спазмы мышц, повышенная утомляемость, астения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, связанные с приемом периндоприла и амлодипина по данным клинических исследований и опыта пострегистрационного применения, представлены в таблице ниже по системно-органным классам и частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) неизвестно (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

MedDRA Класс системы органов	Нежелательные явления	Частота	
		Амлодипин	Периндоприл
Инфекции и инвазии	Ринит	Нечасто	Очень редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	-	Нечасто*
	Лейкопения/нейтропения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
	Агранулоцитоз или панцитопения (см. раздел 4.4)	-	Очень редко
	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы	-	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Очень редко	Нечасто
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)	-	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая при отмене препарата (см. раздел 4.4)	-	Нечасто*
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4)	-	Нечасто*
	Гипергликемия	Очень редко	-
Психические нарушения	Бессонница	Нечасто	-
	Лабильность настроения (включая тревожность)	Нечасто	Нечасто
	Депрессия	Нечасто	Нечасто
	Нарушения сна	-	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость (особенно в начале лечения)	Часто	Нечасто*
	Головокружение (особенно в начале лечения)	Часто	Часто
	Головная боль (особенно в начале лечения)	Часто	Часто

MedDRA Класс системы органов	Нежелательные явления	Амлодипин	Периндоприл
	Нарушение вкусового восприятия	Нечасто	Часто
	Парестезия	Нечасто	Часто
	Гипестезия	Нечасто	-
	Тремор	Нечасто	-
	Обморок	Нечасто	Нечасто*
	Спутанность сознания	Редко	Очень редко
	Гипертонус мышц	Очень редко	-
	Периферическая нейропатия	Очень редко	-
	Экстрапирамидные нарушения (экстрапирамидный синдром)	Неизвестно	-
	Инсульт, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы риска (см. раздел 4.4)	-	Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Часто	Часто
	Диплопия	Часто	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Звон в ушах	Нечасто	Часто
	Вертиго	-	Часто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Часто	Нечасто*
	Тахикардия	-	Нечасто*
	Стенокардия (см. раздел 4.4)	-	Очень редко
	Аритмии (включая брадикардию, вентрикулярную тахикардию и мерцательную аритмию)	Нечасто	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны сосудов	Приливы крови к лицу	Часто	Редко*
	Гипотензия (и связанные с ней явления) (см. раздел 4.4)	Нечасто	Часто
	Васкулит	Очень редко	Нечасто*
	Синдром Рейно	-	Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Часто	Часто
	Кашель (см. раздел 4.4)	Нечасто	Часто
	Бронхоспазм	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе	Часто	Часто
	Запор	Часто	Часто
	Диарея	Часто	Часто
	Диспепсия	Часто	Часто

MedDRA Класс системы органов	Нежелательные явления	Амлодипин	Периндоприл	
		Тошнота	Часто	Часто
	Изменение частоты и характера стула	Часто	-	
	Рвота	Нечасто	Часто	
	Сухость во рту	Нечасто	Нечасто	
	Гиперплазия десен	Очень редко	-	
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко	
	Гастрит	Очень редко	-	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит, желтуха	Очень редко	-	
	Цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел 4.4)	-	Очень редко	
	Повышение активности «печеночных» ферментов (наиболее часто в сочетании с холестазом)	Очень редко	-	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.4)	Очень редко	Нечасто	
	Отек Квинке (ангионевротический отек) (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	
	Мультиформная эритема	Очень редко	Очень редко	
	Алопеция	Нечасто	-	
	Пурпура	Нечасто	-	
	Изменение цвета кожи	Нечасто	-	
	Гипергидроз	Нечасто	Нечасто	
	Кожная сыпь, экзантема	Нечасто	Часто	
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Нечасто	Нечасто	
	Кожный зуд	Нечасто	Часто	
	Реакции фоточувствительности	Очень редко	Нечасто*	
	Пемфигоид	-	Нечасто*	
	Обострение псориаза	-	Редко	
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	-	
	Эксфолиативный дерматит	Очень редко	-	
	Токсический эпидермальный некролиз	Неизвестно	-	
	Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Припухлость в области суставов (припухлость в области лодыжек)	Часто	-
		Артралгия	Нечасто	Нечасто*
		Миалгия	Нечасто	Нечасто*
Мышечные спазмы		Часто	Часто	
Боль в спине		Нечасто	-	

MedDRA Класс системы органов	Нежелательные явления	Частота	
		Амлодипин	Периндоприл
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение мочеиспускания, никтурия, поллакиурия	Нечасто	-
	Почечная недостаточность	-	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	-	Редко
	Анурия/олигурия	-	Редко*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто
	Гинекомастия	Нечасто	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	Отеки	Очень часто	-
	Периферический отек	-	Нечасто*
	Повышенная утомляемость	Часто	-
	Боль в груди	Нечасто	Нечасто*
	Астения	Часто	Часто
	Боль	Нечасто	-
	Недомогание	Нечасто	Нечасто*
Лабораторные и инструментальные данные	Гипертермия	-	Нечасто*
	Увеличение массы тела, снижение массы тела	Нечасто	-
	Повышение уровня мочевины в крови	-	Нечасто*
	Повышение уровня креатинина в крови	-	Нечасто*
	Повышение уровня билирубина в крови	-	Редко
	Повышение уровня ферментов печени	-	Редко
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита	-	Очень редко
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падение	-	Нечасто*

* Для нежелательных явлений, зарегистрированных в спонтанных сообщениях, частота рассчитана по данным клинических испытаний.

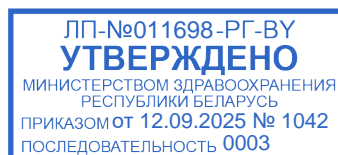
Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государства-члена Евразийского экономического союза:

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29; факс +375 (17) 242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
<https://www.rceth.by/>



4.9. Передозировка

Информация о передозировке препаратом у людей отсутствует.

Амлодипин

Информация о передозировке амлодипина у человека ограничена.

Симптомы: чрезмерная периферическая вазодилатация, приводящая к рефлекторной тахикардии, и выраженное и стойкое снижение АД, в том числе с развитием шока и летального исхода. Сообщалось о редких случаях некардиогенного отека легких в результате передозировки амлодипином, который может проявляться с задержкой (через 24–48 часов после приема препарата внутрь) и требовать искусственной вентиляции легких. Ранние реанимационные мероприятия (включая гиперволемию) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут являться усугубляющими факторами.

Лечение: выраженное снижение АД, вызванное передозировкой амлодипина, требует проведения активных мероприятий, направленных на поддержание функции сердечно-сосудистой системы, включая контроль показателей работы сердца и легких, возвышенное положение конечностей и контроль ОЦК и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов и АД может быть полезным применение сосудосуживающего препарата, если нет противопоказаний к его применению, для устранения последствий блокады кальциевых каналов – внутривенное введение кальция глюконата. В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка. Прием активированного угля в течение первых 2 часов после приема амлодипина в дозе 10 мг приводит к задержке всасывания препарата. Так как амлодипин активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

Периндоприл

Данные о передозировке периндоприла у человека ограничены.

Симптомы: при передозировке ингибиторов АПФ может отмечаться выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, сердцебиение, брадикардия, головокружение, беспокойство, кашель.

Рекомендованное лечение: внутривенная инфузия изотонического солевого раствора (например, внутривенная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида). При значительном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. При необходимости может быть внутривенно введен раствор катехоламинов. С помощью диализа можно удалить периндоприл из системного кровотока (см. раздел 4.4). При развитии устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться установка электрокардиостимулятора. Необходимо постоянно контролировать показатели основных жизненных функций организма, концентрацию креатинина и электролитов в сыворотке крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в комбинации с блокаторами кальциевых каналов.

Код АТХ: C09BB04.

Амлодипин

Механизм действия

Амлодипин – блокатор медленных кальциевых каналов (БМКК), производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Антигипертензивное

действие амлодипина обусловлено прямым расслабляющим воздействием на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Детальный механизм действия амлодипина не установлен, но известно, что амлодипин уменьшает общую ишемическую нагрузку посредством двух действий:

- вызывает расширение периферических артериол, уменьшая общее периферическое сопротивление сосудов (постнагрузку). Поскольку частота сердечных сокращений (ЧСС) при этом не изменяется, потребность миокарда в кислороде снижается.
- вызывает расширение коронарных артерий и артериол как в ишемизированной, так и в интактной зонах. Их дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала, или вариантная стенокардия).

Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов с АГ прием амлодипина 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение АД в положении «стоя» и «лежа» в течение 24 ч. Антигипертензивное действие развивается медленно, в связи с чем, развитие острой артериальной гипотензии нехарактерно. У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз в сутки увеличивает общее время физической нагрузки, увеличивает время до развития приступа стенокардии и до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, а также снижает частоту приступов стенокардии и потребление нитроглицерина под язык. Амлодипин не оказывает неблагоприятных метаболических эффектов и не влияет на концентрацию липидов плазмы крови. Препарат может применяться у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС)

Оценка эффективности амлодипина в предупреждении клинических явлений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) была проведена в ходе независимого многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием 1997 пациентов: «Сравнение амлодипина с эналаприлом в уменьшении случаев тромбоза» / Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Из этих пациентов 663 получали амлодипин 5-10 мг, 673 пациента получали эналаприл 10-20 мг и 655 пациентов - плацебо, дополнительно к стандартному лечению статинами, бета-блокаторами, диуретиками и аспирином в течение 2 лет. Основные результаты эффективности представлены в таблице 1. Результаты указывают на то, что при лечении амлодипином у пациентов с ИБС было зарегистрировано меньше случаев госпитализации со стенокардией и процедур реваскуляризации.

Таблица 1. Частота наступления клинически значимых результатов в исследовании CAMELOT

Результаты	Сердечно-сосудистые явления, кол-во (%)			Амлодипин vs. плацебо	
	Амлодипин	Плацебо	Эналаприл	Соотн. рисков (ДИ 95%)	Значение <i>p</i>
<u>Первичная конечная точка</u> Нежелательные сердечно-сосудистые явления	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Индивидуальные компоненты</u> Реваскуляризация коронарных артерий	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03

Госпитализация по поводу стенокардии	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нефатальный ИМ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсульт или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Смерть от сердечно-сосудистого явления	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Госпитализация с ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Остановка сердца с успешной реанимацией	0	4 (0,6)	1 (0,1)	НП	0,04
Наступление болезни периферических сосудов	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Сокращения: ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Применение у пациентов с сердечной недостаточностью

Гемодинамические исследования и контролируемые клинические испытания с физической нагрузкой с участием пациентов, страдающих сердечной недостаточностью II-IV степени по классификации NYHA, показывают, что амлодипин не приводит к клиническому ухудшению состояния, что подтверждается измерениями переносимости физической нагрузки, фракции выброса левого желудочка и клинической симптоматикой.

Плацебо-контролируемое исследование (PRAISE), проведенное для оценки состояния пациентов, страдавших сердечной недостаточностью III-IV степени по классификации NYHA и получавших дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ, показало, что амлодипин не увеличивал риск смертности или комбинированного показателя смертности и заболеваемости сердечной недостаточностью.

При продолженном наблюдении в ходе долгосрочного плацебо-контролируемого исследования (PRAISE-2) амлодипина с участием пациентов, страдающих сердечной недостаточностью III и IV степени по классификации NYHA, без клинических симптомов или объективных данных, сопровождающих или указывающих на ишемическое заболевание, при приеме стабильных дозировок ингибиторов АПФ, сердечных гликозидов и диуретиков, амлодипин не влиял на общую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. В этой же популяции прием амлодипина сопровождался увеличением количества случаев отека легких.

Исследование терапии, направленной на предупреждение сердечных приступов (ALLHAT)

Было проведено рандомизированное двойное слепое исследование заболеваемости и смертности, получившее название «Исследование гипотензивного и гиполипидемического видов лечения в предупреждении сердечных приступов» (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT), в котором сравнивались новые виды медикаментозного лечения: амлодипин 2,5-10 мг/сут (блокатор кальциевых каналов) или лизиноприл 10-40 мг/сут (ингибитор АПФ) в качестве препаратов первой линии лечения в сравнении с тиазидным диуретиком хлорталидоном 12,5-25 мг/сут при гипертензии легкой и средней степени тяжести.

Всего было рандомизировано 33 357 пациентов с гипертензией в возрасте 55 лет и старше, они наблюдались, в среднем, в течение 4,9 лет. У пациентов имелся как минимум один дополнительный фактор риска ишемической болезни сердца, включая: инфаркт миокарда или инсульт, перенесенные за > 6 месяцев до набора для участия в исследовании, или другое задокументированное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (всего

51,5 %), диабет 2 типа (36,1 %), холестерин ЛПВП < 35 мг/дл (11,6 %), гипертрофия левого желудочка, установленная с помощью электрокардиограммы или эхокардиографии (20,9 %), курение (21,9 %).

Первичной конечной точкой является композитная сумма смертей от ишемической болезни сердца или нефатальных инфарктов миокарда. По первичной конечной точке значительных различий между терапией амлодипином и хлорталидоном не было: СР 0,98 (ДИ 95 % (0,90-1,07) $p=0,65$). По вторичным конечным точкам, частота наступления сердечной недостаточности (входящей в композитную комбинированную сердечно-сосудистую конечную точку) была значительно выше в группе амлодипина, чем в группе хлорталидона (10,2 % по сравнению с 7,7 %; СР 1,38. (ДИ 95 % [1,25-1,52] $p<0,001$)). Однако, по смертности по всем причинам значимой разницы между терапией амлодипином и хлорталидоном не было, СР 0,96 (ДИ 95 % [0,89-1,02] $p=0,20$).

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Ангиотензинпревращающий фермент, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и распад брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что вызывает увеличение активности ренина плазмы крови (по механизму «отрицательной обратной связи») и уменьшение секреции альдостерона. Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом также активируется система простагландинов. Возможно, что этот эффект является частью механизма антигипертензивного действия ингибиторов АПФ, а также механизма развития некоторых нежелательных реакций препаратов данного класса (например, кашля). Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту, периндоприлату. Другие метаболиты не оказывают ингибирующего действия на АПФ *in vitro*.

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

Периндоприл является препаратом для лечения АГ любой степени тяжести. На фоне его применения отмечается снижение как систолического, так и диастолического АД в положении «лежа» и «стоя». Периндоприл уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к снижению повышенного АД и улучшению периферического кровотока без изменения ЧСС. Как правило, прием периндоприла увеличивает почечный кровоток, СКФ при этом не изменяется. Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов. Антигипертензивное действие через 24 часа после однократного приема внутрь составляет около 87-100% от максимального антигипертензивного эффекта. Снижение АД достигается достаточно быстро. Терапевтический эффект наступает менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахифилаксией. Прекращение лечения не вызывает эффекта «рикошета». Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Эффективность применения периндоприла у пациентов (12218 пациентов старше 18 лет) со стабильной ИБС без клинических симптомов ХСН изучалась в ходе 4-летнего исследования. 90 % участников исследования ранее перенесли острый инфаркт миокарда и/или процедуру реваскуляризации. Большинство пациентов получали помимо исследуемого препарата стандартную терапию, включая антиагреганты, гиполипидемические средства и бета-адреноблокаторы. В качестве основного критерия

эффективности была выбрана комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда и/или остановку сердца с успешной реанимацией. Терапия периндоприла трет-бутиламином в дозе 8 мг/сут, один раз в день (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) приводила к существенному снижению абсолютного риска в отношении комбинированной конечной точки 1,9 %, у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или процедуру реваскуляризации, снижение абсолютного риска составило 2,2 % по сравнению с группой плацебо.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, Международное исследование по сравнению эффективности телмисартана в монотерапии и в комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, Исследование диабетической нефропатии, проводимое Министерством по делам ветеранов) были посвящены изучению комбинированного применения ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось среди пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания, или сахарный диабет 2 типа с признаками поражения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводилось у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Данные этих исследований показали отсутствие значимого благоприятного эффекта в отношении почечных и/или сердечно-сосудистых исходов и смертности и в то же время наличие повышенного риска развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии по сравнению с монотерапией.

Учитывая сходные фармакодинамические свойства, полученные результаты также распространяются на другие ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Следовательно, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, Исследование преимуществ алискирена в снижении риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа) было посвящено изучению преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек и/или сердечно-сосудистым заболеванием. Исследование было прекращено досрочно по причине повышенного риска развития нежелательных исходов. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт количественно чаще встречались в группе алискирена по сравнению с группой плацебо, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющие особый интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек), также чаще были зарегистрированы в группе алискирена, чем в группе плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Сочетанное применение периндоприла и амлодипина не влияет на их фармакокинетические свойства по сравнению с их использованием по отдельности.

Амлодипин

Абсорбция

После приема внутрь в терапевтических дозах амлодипин медленно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность составляет 64-80 %. Биодоступность амлодипина не зависит от приема пищи.

Распределение

Максимальная концентрация амлодипина в плазме крови достигается через 6-12 ч после приема препарата внутрь. Объем распределения составляет примерно 21 л/кг.

Исследования *in vitro* показали, что приблизительно 97,5 % циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

Амлодипин интенсивно метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Элиминация

Конечный период полувыведения из плазмы составляет примерно 35-50 часов и соответствует приему 1 раз в сутки. 10 % принятой дозы амлодипина выводится в неизменном виде и 60 % - почками в виде метаболитов. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.

Особые категории пациентов

Пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушением функции почек

Время от приема препарата до достижения максимальной концентрации амлодипина не различается у пациентов пожилого и более молодого возраста. У пациентов пожилого возраста отмечается замедление клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC. Увеличение AUC и $T_{1/2}$ у пациентов с ХСН соответствует предполагаемой величине для данной возрастной группы. У пациентов с нарушением функции почек изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Возможно незначительное увеличение $T_{1/2}$.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные о применении амлодипина пациентами с печеночной недостаточностью ограничены. У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдается снижение клиренса амлодипина, что приводит к увеличению $T_{1/2}$ и AUC приблизительно на 40–60 %.

Периндоприл

Абсорбция

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация достигается в течение 1 часа (периндоприл является пролекарством, а периндоприлат – активным метаболитом). Период полувыведения периндоприлата из плазмы составляет 1 час. Прием пищи снижает превращение в периндоприлат и биодоступность, таким образом, периндоприл следует принимать 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Распределение

Объем распределения свободного периндоприлата составляет примерно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20 %, в основном с ангиотензин-превращающим ферментом и носит дозозависимый характер.

Биотрансформация

Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27 % от общего количества принятого внутрь периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема внутрь.

Элиминация

Периндоприлат выводится с мочой, и конечный период полувыведения свободной фракции составляет примерно 17 часов, равновесное состояние достигается в течение 4 дней.

Линейность/нелинейность

Было показано, что существует линейное взаимоотношение между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме.

Особые категории пациентов

Пациенты пожилого возраста и пациенты с сердечной и почечной недостаточностью

Выведение периндоприлата замедлено у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью (см. раздел 4.2). Поэтому у данных групп

пациентов необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и кальция в плазме крови.

Пациенты с нарушением функции печени

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин. Фармакокинетика периндоприла нарушена у пациентов с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, что не требует коррекции дозы (см. разделы 4.2 и 4.4).

5.3. Данные доклинической безопасности

Амлодипин

Репродуктивная токсичность

Исследования репродуктивной токсичности на крысах и мышах показали увеличение периода вынашивания, увеличение продолжительности родоразрешения и снижение выживаемости потомства при применении препарата в дозах, превышающих максимальные рекомендованные для человека приблизительно в 50 раз (при расчете в мг/кг).

Нарушение фертильности

При применении амлодипина в дозах до 10 мг/кг/день (что в 8 раз* превышает максимальную рекомендованную для человека дозу 10 мг при расчете в мг/м²), влияния на фертильность у крыс, получавших амлодипин (самцы в течение 64 дней и самки в течение 14 дней до спаривания), обнаружено не было. В другом исследовании на крысах, в котором самцы получали амлодипина бесилат в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой для человека (при расчете в мг/кг), было обнаружено снижение концентрации фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме крови, а также уменьшение плотности спермы и количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Канцерогенез, мутагенез

У крыс и мышей, получавших амлодипин с пищей в течение двух лет в концентрациях из расчета суточной дозировки в 0,5, 1,25 и 2,5 мг/кг/сут, было показано отсутствие признаков канцерогенности. Наивысшая доза (для мышей аналогично, а для крыс вдвое* выше максимальной рекомендованной клинической дозы, равной 10 мг из расчета мг/м²) была близка к максимальной переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

В ходе исследований мутагенеза ни на генном, ни на хромосомном уровне эффектов, связанных с применением препарата, обнаружено не было.

* Исходя из веса пациента в 50 кг.

Периндоприл

В исследованиях хронической токсичности при пероральном приеме (крысы и обезьяны) органом-мишенью являются почки, нарушения носят обратимый характер.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* мутагенности отмечено не было.

Исследования репродуктивной токсичности (крысы, мыши, кролики и обезьяны) показали отсутствие признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Тем не менее, ингибиторы АПФ фермента как класс обычно индуцируют нежелательное воздействие на позднее развитие плода, что приводит к смерти плода или развитию врожденных дефектов у грызунов и кроликов: наблюдались поражения почек и рост перинатальной и постнатальной смертности. У самок и самцов крыс влияния на фертильность не отмечалось. В долгосрочных исследованиях на крысах и мышах канцерогенность не отмечалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция карбонат

Крахмал кукурузный

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Повидон К30

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ 101)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка) для защиты от воздействия света и влаги при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержимое упаковки

По 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой.

Каждые 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещены в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

ООО «Фармтехнология»

220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22.

Телефон/факс: (017) 309 44 88.

E-mail: ft@ft.by.

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Антенза доступна в едином реестре зарегистрированных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа <https://www.rceth.by>