

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Престанс, 5 мг + 5 мг, таблетки.
Престанс, 5 мг + 10 мг, таблетки.
Престанс, 10 мг + 5 мг, таблетки.
Престанс, 10 мг + 10 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин + периндоприл.

Престанс, 5 мг + 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит амлодипина безилата 6,935 мг, соответствует амлодипину 5,0 мг и периндоприла аргинина 5,0 мг, соответствует периндоприлу 3,395 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 65,233 мг (см. раздел 4.4.).

Престанс, 5 мг + 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит амлодипина безилата 6,935 мг, соответствует амлодипину 5,0 мг и периндоприла аргинина 10,0 мг, соответствует периндоприлу 6,79 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 137,401 мг (см. раздел 4.4.).

Престанс, 10 мг + 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит амлодипина безилата 13,87 мг, соответствует амлодипину 10,0 мг и периндоприла аргинина 5,0 мг, соответствует периндоприлу 3,395 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 135,466 мг (см. раздел 4.4.).

Престанс, 10 мг + 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит амлодипина безилата 13,87 мг, соответствует амлодипину 10,0 мг и периндоприла аргинина 10,0 мг, соответствует периндоприлу 6,79 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 130,466 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Престанс, 5 мг + 5 мг, таблетки

Продолговатые двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой «5 / 5» на одной стороне и  – на другой.

Престанс, 5 мг + 10 мг, таблетки

Треугольные двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой «5 / 10» на одной стороне и  – на другой.

Престанс, 10 мг + 5 мг, таблетки

Квадратные двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой «10 / 5» на одной стороне и  – на другой.

Престанс, 10 мг + 10 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой «10 / 10» на одной стороне и  – на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Престанс показан к применению у взрослых.

Артериальная гипертензия (АГ) и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС): стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия амлодипином и периндоприлом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза – 1 таблетка в сутки.

Лекарственный препарат Престанс не предназначен для начальной терапии.

Доза лекарственного препарата Престанс подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: периндоприла и амлодипина у пациентов с АГ и/или ИБС.

При терапевтической необходимости доза лекарственного препарата Престанс может быть изменена или предварительно может быть проведен индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушением функции почек (см. разделы 4.4. и 5.2.).

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

Лекарственный препарат Престанс может быть назначен пациентам с клиренсом креатинина (КК) равным или превышающим 60 мл/мин. Лекарственный препарат Престанс 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 Престанс 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

- Гиперчувствительность к действующим веществам, к другим ингибиторам ангиотензинпревращающих ферментов (АПФ) или производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе (в том числе на фоне приема других ингибиторов АПФ).
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.
- Беременность и лактация (см. раздел 4.6.).
- Совместное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы 4.5. и 5.1.).
- Совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4.).
- Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил/валсартан (см. разделы 4.4. и 4.5.).
- Экстракорпоральная терапия, ведущая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5.).
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4.).
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 90 мм рт.ст.).
- Шок (включая кардиогенный).
- Обструкция выходного тракта левого желудочка (например, выраженный стеноз устья аорты).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Престанс следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях/состояниях: стеноз почечной артерии (в том числе двусторонний), единственная функционирующая почка, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК) (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), отягощенный аллергологический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе, атеросклероз, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), совместное применение дантролена, эстрамустина, калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и препаратов лития, кларитромицина, такролимуса, циклоспорина, ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4, гиперкалиемия, хирургическое вмешательство/общая анестезия, пожилой возраст, десенсибилизирующая терапия, аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, применение у пациентов негроидной расы, ХСН неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA.

Особые указания, относящиеся к амлодипину и периндоприлу, применимы и к лекарственному препарату Престанс.

Амлодипин

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

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.

Периндоприл

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.8.). Это может произойти в любой период терапии. При появлении вышеуказанных симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести эпинефрин (адреналин) подкожно и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с отеком Квинке в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. раздел 4.3.).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивался ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой или рвотой, в некоторых случаях, без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы.

Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии органов брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы проходили после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника (см. раздел 4.8.).

Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил

Совместное применение периндоприла с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил, противопоказано, так как повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.3.). Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после прекращения приема комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3. и 4.5.). При совместном применении ингибиторов АПФ с другими ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом) также может быть повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.5.). У пациентов, получающих периндоприл, перед началом лечения ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрилом) необходимо провести тщательную оценку соотношения риск/польза.

Совместное применение с ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом)

При совместном применении с ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) может повышаться риск развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка с нарушением функции дыхания или без него) (см. раздел 4.5.).

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.

Анафилактикоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактикоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых). У этих же пациентов анафилактикоидной реакции удавалось избежать путем временной отмены ингибиторов АПФ, а при случайном приеме препарата анафилактикоидная реакция возникала снова.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

Имеются сообщения о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии на фоне приема ингибиторов АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других сопутствующих факторов нейтропения развивается редко. С крайней осторожностью следует применять периндоприл на фоне системных заболеваний соединительной ткани, а также на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекционные заболевания, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При применении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать уровень лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает

риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Прием диуретиков может быть дополнительным фактором риска (см. раздел 4.3.). Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) при совместном применении ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном. Поэтому двойная блокада РААС посредством совместного применения ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. разделы 4.5. и 5.1.). Если двойная блокада абсолютно необходима, то это должно выполняться под строгим наблюдением специалиста при регулярном контроле функции почек, концентрации электролитов в крови и АД.

Применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3. и 4.5.).

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Поэтому применение препарата у таких пациентов не рекомендуется.

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 Престанс.

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 соответствующим ситуации 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, возможно, 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

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. 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 ионов 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.).

Престанс

Особые указания, касающиеся амлодипина, и периндоприла, относятся и к лекарственному препарату Престанс.

Лекарственные взаимодействия

Совместное применение лекарственного препарата Престанс с препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями или дантроленом не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Вспомогательные вещества

Препарат Престанс содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Амлодипин

Комбинации, не рекомендуемые 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 варьироваться. 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 CYP3A4 (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 CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A. 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 средств

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 показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных реакций, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы 4.3, 4.4. и 5.1.).

Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые препараты могут увеличить риск развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА 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.

Совместное 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 анафилактических реакций (см. раздел 4.3.). Если пациенту необходима экстракорпоральная терапия, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или другого класса антигипертензивных препаратов.

Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил

Совместное применение периндоприла с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказано, так как подавление неприлизина на фоне совместного применения ингибитора АПФ может увеличить риск развития ангионевротического отека. Применение комбинации валсартан + сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3. и 4.4.).

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 АРА 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 АРА 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 АРА 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 побочных эффектов, таких как ангионевротический отек (отек Квинке).

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)

При совместном применении с ко-тримоксазолом (сульфаметоксазол + триметоприм) может повышаться риск развития гиперкалиемии (см. раздел 4.4.).

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 АГ 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.

Рацекадотрил

На фоне приема ингибиторов АПФ (в т.ч. периндоприла) может наблюдаться развитие ангионевротического отека. Этот риск может повышаться при совместном применении с рацекадотрилом (препаратом, применяемым для лечения острой диареи).

Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

При совместном применении с ингибиторами mTOR повышается риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4.).

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.

Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)

Пациенты, получавшие ингибиторы АПФ и получающие алтеплазу для тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

При совместном применении с ингибиторами АПФ возрастает риск развития ангионевротического отека вследствие снижения активности дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV) под действием глиптина.

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).

Аллопуринол, иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид

Совместное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении, особенно у пациентов с имеющимися нарушениями функции почек.

Средства для общей анестезии: совместное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к гипотензивному эффекту.

Престанс

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

Препарат противопоказан при беременности и лактации.

Необходимо оценить значимость терапии для матери, чтобы принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата.

Беременность

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина при беременности не установлена.

В экспериментальных исследованиях на животных фетотоксическое и эмбриотоксическое действие препарата установлены при применении его в высоких дозах. Применение при беременности возможно только в случае отсутствия более безопасной альтернативы и когда заболевание несёт большой риск для матери и плода.

Периндоприл

Применение ингибиторов АПФ не рекомендовано к применению в первом триместре беременности (см. раздел 4.4.). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во II и III триместрах беременности (см. разделы 4.3. и 4.4.).

В настоящий момент нет неопровержимых эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности. Однако небольшое увеличение риска возникновения нарушений развития плода исключить нельзя. При планировании беременности следует отменить препарат и назначить другие гипотензивные средства, разрешенные для применения при беременности. При наступлении беременности следует немедленно прекратить терапию ингибиторами АПФ и, при необходимости, назначить другую терапию.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование для оценки состояния черепа и функции почек плода/ребенка.

Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под тщательным медицинским контролем из-за риска развития артериальной гипотензии (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Лактация

Амлодипин

Амлодипин выводится с грудным молоком. Доля материнской дозы, полученная младенцем, оценивалась с межквартильным диапазоном от 3 до 7 %, с максимумом до 15 %. Влияние амлодипина на младенцев неизвестно.

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

Вследствие отсутствия информации, касающейся применения периндоприла в период кормления грудью, прием периндоприла не рекомендован, предпочтительнее придерживаться в период кормления грудью альтернативного лечения с более изученным профилем безопасности, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей. Отсутствуют данные относительно экскреции периндоприла с грудным молоком.

Фертильность

Амлодипин

У некоторых пациентов, получавших БМКК, были обнаружены биохимические изменения в головке сперматозоидов. Однако в настоящее время нет достаточных клинических

данных относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В исследовании на крысах были выявлены нежелательные влияния на фертильность у самцов.

Периндоприл

Не выявлено влияния периндоприла на репродуктивную функцию или фертильность.

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

Хотя на фоне приема лекарственного препарата Престанс 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 побочных 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, классифицированные как возможно связанные с терапией компонентами препарата Престанс, по данным клинического исследования и опыта пострегистрационного применения перечислены в таблице 1 по системно-органным классам и абсолютной частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$ но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1

**Сводная таблица нежелательных реакций,
связанных с применением препарата Престанс**

MedDRA Системно- органные классы	Нежелательные реакции	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 (СНСАДГ)	-	Редко
Нарушения со стороны метаболизма и питания		Гипогликемия (см. разделы 4.4. и 4.5.)	-	Нечасто*
		Гиперкалиемиа, обратимая после отмены препарата (см. раздел 4.4.)	-	Нечасто*
		Гипонатриемия	-	Нечасто*
		Гипергликемия	Очень редко	-
Психические нарушения		Бессонница	Нечасто	-
		Лабильность настроения (включая тревожность)	Нечасто	Нечасто
		Депрессия	Нечасто	Нечасто*
		Нарушение 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

	Дисгевзия (расстройство вкуса)	Нечасто	Часто
	Тремор	Нечасто	-
	Гипестезия	Нечасто	-
	Парестезия	Нечасто	Часто
	Обморочные состояния	Нечасто	Нечасто*
	Спутанность сознания	Редко	Очень редко
	Гипертонус	Очень редко	-
	Периферическая нейропатия	Очень редко	-
	Инсульт, возможно вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Экстрапирамидные расстройства (экстрапирамидный синдром)	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение 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
	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Очень редко

	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	Нечасто	Очень редко
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы» крови к коже лица	Часто	Редко*
	Артериальная гипотензия (и эффекты, связанные с артериальной гипотензией)	Нечасто	Часто
	Васкулит	Очень редко	Нечасто*
	Синдром Рейно	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Часто	Часто
	Кашель	Нечасто	Часто
	Бронхоспазм	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Гиперплазия десен	Очень редко	-
	Боль в животе	Часто	Часто
	Тошнота	Часто	Часто
	Рвота	Нечасто	Часто
	Диспепсия	Часто	Часто
	Изменение частоты и характера стула	Часто	-
	Сухость во рту	Нечасто	Нечасто
	Диарея	Часто	Часто
	Запор	Часто	Часто
	Панкреатит	Очень редко	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	Отек Квинке (ангионевротический отек)	Очень редко	-
	Ангioneвротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Нечасто
	Многоформная эритема	Очень редко	Очень редко
	Алопеция	Нечасто	-
	Пурпура	Нечасто	-
	Изменение цвета кожи	Нечасто	-
	Повышенная потливость	Нечасто	Нечасто
	Кожный зуд	Нечасто	Часто
	Экзантема	Нечасто	Часто
	Кожная сыпь	Нечасто	Часто
	Крапивница (см. раздел 4.4.)	Нечасто	Нечасто
	Реакции фоточувствительности	Очень редко	Нечасто*
	Пемфигоид	-	Нечасто*
	Обострение псориаза	-	Редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	-
	Эксфолиативный дерматит	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна	-

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	-
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	-
	Периферические отеки	-	Нечасто*
	Повышенная утомляемость	Часто	-
	Боль в грудной клетке	Нечасто	Нечасто*
	Астения	Часто	Часто
	Боль	Нечасто	-
	Недомогание	Нечасто	Нечасто*
	Лихорадка	-	Нечасто*
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение массы тела, снижение массы тела	Нечасто	-
	Повышение концентрации мочевины в крови	-	Нечасто*

	Повышение концентрации креатинина в крови	-	Нечасто*
	Повышение концентрации билирубина в крови	-	Редко
	Повышение активности «печеночных» ферментов	-	Редко
	Снижение гемоглобина и гематокрита	-	Очень редко
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падение	-	Нечасто*

**Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований.*

Сообщения 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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел: +7 (800) 550-99-03

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул.

А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 (7172) 235-135

<http://www.ndda.kz>

Эл. почта: farm@dari.kz

Кыргызская Республика

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики
Тел.: +996 (312) 21-92-78

<http://pharm.kg>

Эл. почта: dlsmi@pharm.kg

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

<http://pharm.am>

Эл. почта: info@ampra.am,
vigilance@pharm.am

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер.,
д. 2а.

УП «Центр экспертиз и испытаний в
здравоохранении»

Тел.: +375 (17) 231-85-14

Факс.: +375 (17) 252-53-58

Телефон отдела фармаконадзора:
+375 (17) 242-00-29

<http://www.rceth.by>

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

4.9. Передозировка

Информация о передозировке препарата у человека 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 гипervолемию) 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 АПФ в комбинации с другими средствами; ингибиторы АПФ в комбинации с блокаторами кальциевых каналов.

Код АТХ: C09BB04

Амлодипин

Механизм действия

Амлодипин – 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, посредством которого амлодипин осуществляет антиангинальное действие, не вполне 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.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Результаты оценки эффективности свидетельствуют о том, что прием амлодипина характеризуется меньшим количеством случаев госпитализации по поводу стенокардии и проведения процедур реваскуляризации у пациентов с ИБС.

Сердечная недостаточность

Результаты гемодинамических исследований, а также результаты клинических исследований с участием пациентов с ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA продемонстрировали, что амлодипин не приводит к клиническому ухудшению, основываясь на данных по переносимости физической нагрузки, фракции выброса левого желудочка и клинических симптомах.

У пациентов с ХСН III–IV функционального класса по классификации NYHA, на фоне приема дигоксина, диуретиков и ингибиторов АПФ, было показано, что прием амлодипина

не приводит к повышению риска смертности или смертности и заболеваемости, связанной с сердечной недостаточностью.

В долгосрочных исследованиях у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA без клинических симптомов ИБС или объективных данных, свидетельствующих о наличии ИБС, на фоне приёма стабильных доз ингибиторов АПФ, сердечных гликозидов и диуретиков показал, что прием амлодипина не оказывает влияния на общий показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. У данной популяции пациентов применение амлодипина сопровождалось увеличением количества сообщений о развитии отека легких.

Профилактика инфаркта миокарда

Эффективность и безопасность применения амлодипина (2,5–10 мг/сут), лизиноприла (10–40 мг/сут) и хлорталидона (12,5–25 мг/сут) в качестве препарата «первой линии» изучалась у пациентов с мягкой или умеренной степенью АГ и, по крайней мере, одним из дополнительных факторов риска ИБС.

Не выявлено существенных различий по основному критерию оценки (комбинированный показатель частоты летальных исходов от ИБС и частота нефатальных инфарктов миокарда) между группами амлодипина и хлорталидона. Частота развития сердечной недостаточности в группе амлодипина была существенно выше, чем в группе хлорталидона – 10,2 % и 7,7 % соответственно. Не выявлено существенных различий общей частоты летальных исходов в группе амлодипина и хлорталидона.

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 побочных эффектов 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, приём 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 получили 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 периндоприлом третбутиламином 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)

Имеются данные двух клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ и блокатора рецептора ангиотензина II (АРА II).

Проводилось клиническое исследование с участием пациентов, имеющих в анамнезе кардиоваскулярное или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Данные исследований не выявили значимого положительного влияния комбинированной терапии на возникновение почечных и/или кардиоваскулярных событий и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии увеличивался по сравнению с монотерапией.

Принимая во внимания схожие внутригрупповые фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ и АРА II, данные результаты можно ожидать для взаимодействия любых других препаратов, представителей классов ингибиторов АПФ и АРА II.

В связи с этим противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек, или кардиоваскулярным заболеванием, либо имеющих сочетание этих заболеваний. Исследование было прекращено досрочно в связи с возросшим риском возникновения неблагоприятных исходов. Кардиоваскулярная смерть и инсульт отмечались чаще в группе пациентов, получающих алискирен, по сравнению с группой плацебо; также нежелательные реакции и серьезные нежелательные реакции особого интереса (гиперкалиемия, гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Амлодипин, периндоприл

Эффективность при длительном применении амлодипина в комбинации с периндоприлом и ателнолола в комбинации с бендрофлуметиазидом у пациентов в возрасте от 40 до 79 лет с АГ и, по меньшей мере, тремя из дополнительных факторов риска была изучена.

Основной критерий оценки эффективности – комбинированный показатель частоты нефатального инфаркта миокарда (в том числе, безболевого) и летальных исходов ИБС.

Частота осложнений, предусмотренных основным критерием оценки, в группе амлодипина/периндоприла была на 10 % ниже, чем в группе атенолола/бендрофлуметиазида, однако это различие не было статистически достоверным. В группе амлодипина/периндоприла отмечалось достоверное снижение частоты осложнений, предусмотренных дополнительными критериями эффективности (кроме фатальной и нефатальной сердечной недостаточности).

5.2. Фармакокинетические свойства

Величина абсорбции периндоприла и амлодипина при применении лекарственного препарата Престанс существенно не отличается от таковой при применении монопрепаратов.

Амлодипин

Абсорбция

После приема внутрь амлодипин медленно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Абсолютная биодоступность составляет около 64–80 %. Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность амлодипина.

Распределение

Максимальная концентрация амлодипина в плазме крови достигается через 6–12 ч после приема препарата внутрь. Объем распределения – примерно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* было показано, что около 97,5 % циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Элиминация

Конечный $T_{1/2}$ амлодипина из плазмы крови составляет 35–50 ч, что позволяет принимать препарат 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 группы 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

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 ч. $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет 1 ч.

Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Распределение

Объем распределения свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, составляет около 20 % 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 из организма почками. Конечный $T_{1/2}$ свободной фракции составляет около 17 ч, поэтому равновесное состояние достигается в течение 4-х суток.

Линейность (нелинейность)

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от его дозы.

Особые группы 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 калия 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 безилат 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 кормом в течение 2 лет, в концентрациях, рассчитанных для обеспечения суточной дозы 0,5, 1,25, и 2,5 мг/кг/сут, признаков канцерогенности обнаружено не было. Наивысшая доза (для мышей – аналогичная максимальной рекомендованной клинической дозе 10 мг при расчете в мг/м², а для крыс – в 2 раза* ее превышающая) 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.

*Из расчета на массу пациента 50 кг.

Периндоприл

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

Мутагенности в исследованиях *in vitro* и *in vivo* отмечено не было.

Исследования репродуктивной токсичности (на крысах, мышах, кроликах и обезьянах) не выявили признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, как класс, оказывают нежелательное воздействие на позднее развитие плода, что приводит к гибели плода и врожденным нарушениям у грызунов и кроликов: наблюдались поражения почек и рост перинатальной и постнатальной смертности. Ни у самцов, ни у самок не отмечалось нарушения фертильности.

Канцерогенности в исследованиях длительного применения препарата на крысах и мышах отмечено не было.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 29 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором из полиэтилена низкой плотности и крышкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель).

По 1 флакону с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров:

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором из полиэтилена низкой плотности и крышкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель).

По 3 флакона с равным количеством листков-вкладышей в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Лаборатории Сервье / Les Laboratoires Servier

92284 Франция, Сюрен Седекс, ул. Карно 50 / 50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сервье»

Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная,
дом 7, этаж 7/8/9

Тел.: +7 (495) 937-07-00

Факс: +7 (495) 937-07-01

Эл. почта: servier.russia@servier.com

Республика Казахстан и Кыргызская Республика

ТОО «Сервье Казахстан»

Адрес: 050020, Казахстан, г. Алматы, пр.
Достык, 310Г

Тел.: +7 (727) 386-76-62

Эл. почта: kazadinfo@servier.com

Республика Беларусь

Представительство УАО «Les Laboratoires
Servier» (Французская Республика) в

Республике Беларусь

Адрес: 220030, г. Минск. ул. Мясникова,
70, оф. 303

Тел.: +375 (17) 306-54-55/56

Эл. почта: officeBY@servier.com

Республика Армения

Представительство «Лаборатории Сервье»

Адрес: 0002, г. Ереван, Кентрон, ул.
Амиряна, 15, магазин 100

Тел.: +374 (10) 50-50-74

Эл. почта: pvarmenia@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000575)-(РГ-RU)

ЛП-№000575-ГП-BY

ЛП-№(000575)-(ГП-KG)

ЛП-№(000575)-(ГП-AM)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

В Российской Федерации 16.02.2022

В Республике Беларусь 04.10.2022

В Кыргызской Республике 02.12.2022

В Республике Армения 06.04.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Престанс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Престанс, 5 мг + 5 мг, таблеткалар.

Престанс, 5 мг + 10 мг, таблеткалар.

Престанс, 10 мг + 5 мг, таблеткалар.

Престанс, 10 мг + 10 мг, таблеткалар.

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

Әсер етуші заттар: амлодипин + периндоприл.

Престанс, 5 мг + 5 мг, таблеткалар

Әрбір таблетканың құрамында 6,935 мг амлодипин безилаты бар, 5,0 мг амлодипинге және 5,0 мг периндоприл аргининге сәйкес келеді, 3,395 мг периндоприлге сәйкес келеді.

Дәрілік препараттың құрамында болатыны ескерілуі тиіс қосымша заттар: лактоза моногидраты - 65,233 мг (4.4-бөлімді қараңыз.).

Престанс, 5 мг + 10 мг, таблеткалар

Әрбір таблетканың құрамында 6,935 мг амлодипин безилаты бар, 5,0 мг амлодипинге және 10,0 мг аргинин периндоприліне сәйкес келеді, 6,79 мг периндоприлге сәйкес келеді.

Дәрілік препараттың құрамында болатыны ескерілуі тиіс қосымша заттар: лактоза моногидраты - 137,401 мг (4.4-бөлімді қараңыз.).

Престанс, 10 мг + 5 мг, таблеткалар

Әрбір таблетканың құрамында 13,87 мг амлодипин безилаты бар, 10,0 мг амлодипинге және 5,0 мг периндоприл аргининге сәйкес келеді, 3,395 мг периндоприлге сәйкес келеді.

Дәрілік препараттың құрамында болатыны ескерілуі тиіс қосымша заттар: лактоза моногидраты - 135,466 мг (4.4-бөлімді қараңыз.).

Престанс, 10 мг + 10 мг, таблеткалар

Әрбір таблетканың құрамында 13,87 мг амлодипин безилаты бар, 10,0 мг амлодипинге және 10,0 мг периндоприл аргининге сәйкес келеді, 6,79 мг периндоприлге сәйкес келеді.

Дәрілік препараттың құрамында болатыны ескерілуі тиіс қосымша заттар: лактоза моногидраты - 130,466 мг (4.4-бөлімді қараңыз.).

Қосымша заттардың толық тізбесі 6.1-бөлімді қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Таблеткалар.

Престанс, 5 мг + 5 мг, таблетки

Ақ түсті, ұзынша пішінді, бір жағында  таңбасы бар және екінші жағында - ойып жазылған «5/5» сандары бар таблеткалар

Престанс, 5 мг + 10 мг, таблетки

Ақ түсті, үшбұрыш пішінді, бір жағында  таңбасы бар және екінші жағында - ойып жазылған «5/10» сандары бар таблеткалар

Престанс, 10 мг + 5 мг, таблетки

Ақ түсті, шаршы пішінді, бір жағында  таңбасы бар және екінші жағында - ойып жазылған «10/5» сандары бар таблеткалар

Престанс, 10 мг + 10 мг, таблетки

Ақ түсті, дөңгелек пішінді, бір жағында  таңбасы бар және екінші жағында - ойып жазылған «10/10» сандары бар таблеткалар

4. КЛИНИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

4.1 Қолданылуы

Престанс препараты ересектерде қолдануға көрсетілген.

Артериялық гипертензия (АГ) және/немесе жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА): амлодипин және периндоприлмен емдеуді қажет ететін пациенттерде кернеудің тұрақты стенокардиясы.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Ұсынылатын доза - тәулігіне 1 таблетка.

Престанс дәрілік препараты бастапқы емге арналмаған.

Престанс дәрілік препаратының дозасы АГ және/немесе ЖИА бар пациенттерде препараттың жекелеген компоненттерінің: периндоприл мен амлодипиннің дозаларын бұрын жүргізген титрлеуден кейін іріктеледі.

Емдік қажеттілік кезінде Престанс дәрілік препаратының дозасы өзгертілуі немесе алдын ала жекелеген компоненттердің дозаларын жеке іріктеу жүргізілуі мүмкін.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер және бүйрек функциясы бұзылған пациенттер (4.4 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Егде жастағы пациенттерде және бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде периндоприлаттың шығарылуы баяулады. Сондықтан мұндай пациенттерде қан плазмасындағы креатинин мен калий концентрациясын үнемі бақылау қажет.

Престанс дәрілік препараты креатинин клиренсі (КК) 60 мл/мин тең немесе одан асатын пациенттерге тағайындалуы мүмкін. Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге амлодипин мен периндоприл дозаларын жеке таңдау ұсынылады.

Балама дозаларда қолданылатын амлодипинді егде жастағы пациенттер де, жас пациенттер де бірдей жақсы қабылдайды. Егде жастағы пациенттерде дозалау режимін өзгерту талап етілмейді, алайда дозаны ұлғайтуды сақтықпен жүргізген жөн.

Қан плазмасындағы амлодипин концентрациясының өзгеруі бүйрек жеткіліксіздігінің ауырлық дәрежесімен байланысты емес. Амлодипин организмнен диализ арқылы шығарылмайды.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер (4.4 және 5.2-бөлімдерді қараңыз)

Жеңіл немесе орташа бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін дозаны іріктеуді сақтықпен жүргізу қажет. Препаратты қабылдауды төмен дозалардан бастау ұсынылады (4.4 және 5.2-бөлімдерді қараңыз)

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін оңтайлы бастапқы және демеуші дозаны таңдауды монотерапияда амлодипин және периндоприл препараттарын қолдана отырып, жеке жүргізген жөн. Ауыр бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде амлодипин фармакокинетикасы зерттелмеген. Мұндай пациенттер үшін амлодипинді қабылдауды ең аз дозадан бастау және оны біртіндеп арттыру қажет.

Балалар

Престанс дәрілік препаратын біріктірілген ем түрінде пациенттердің осы топтарында периндоприл мен амлодипинді қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы деректердің болмауына байланысты балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге тағайындамаған жөн.

Қолдану тәсілі

Ішке, тәулігіне 1 рет 1 таблеткадан, тамақтанар алдында, таңертең қабылдаған дұрыс. Таблетканы шайнамай, сумен іше отырып, тұтастай жұту керек.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- Әсер етуші заттарына, ангиотензин өзгертуші ферменттерінің (АӨФ) басқа тежегіштеріне немесе дигидропиридин туындыларына немесе 6.1. бөлімінде тізбеленген қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.
- Анамнезінде ангионевроздық ісіну (Квинке ісінуі) (оның ішінде АӨФ басқа тежегіштерін қабылдау аясында).
- Тұқым қуалайтын/идиопатиялық ангионевроздық ісіну.
- Жүктілік және лактация (4.6. бөлімді қараңыз).
- Қант диабеті және/немесе бүйрек функциясының орташа немесе ауыр бұзылуы бар пациенттерде алискиренмен және құрамында алискирен бар дәрілік препараттармен бірге қолдану (шумақтық сүзіліс жылдамдығы (ШСЖ) <60 мл/мин/1,73 м² дене беткейінің ауданы) (4.5 және 5.1-бөлімдерді қараңыз).
- Диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде ангиотензин II (АРА II) рецепторларын антагонистермен бірге қолдану (4.4-бөлімді қараңыз.).
- Құрамында сакубитрил/валсартан бар біріктірілген дәрілік препараттармен бірге қолдану (4.4 және 4.5-бөлімдерді қараңыз).
- Қанның теріс зарядталған беткейлерімен жанасуына әкелетін экстракорпоралдық ем (4.5-бөлімді қараңыз.).
- Бүйрек артерияларының айқын екі жақты стенозы немесе жалғыз жұмыс істейтін бүйрек артериясының стенозы (4.4-бөлімді қараңыз.).
- Ауыр артериялық гипотензия (систолалық артериялық гипотензия (АҚ) 90 мм сын.бағ. кем)
- Шок (кардиогендікті қоса).
- Сол жақ қарыншаның шығу жолының обструкциясы (мысалы, қолқа сағасының айқын стенозы).
- Жедел миокард инфарктісінен кейінгі гемодинамикалық тұрақсыз жүрек жеткіліксіздігі.
- Бүйрек жеткіліксіздігі (КК 60 мл/мин кем).

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Престанс препаратын келесі ауруларда/жағдайларда сақтықпен қолдану керек: бүйрек артериясының стенозы (оның ішінде екі жақты), жалғыз жұмыс істейтін бүйрек, бауыр жеткіліксіздігі, бүйрек жеткіліксіздігі, дәнекер тінінің жүйелік аурулары (оның ішінде жүйелі қызыл жегі, склеродермия), иммунодепрессанттармен, аллопуринолмен, прокаинамидпен емдеу (нейтропенияның, агранулоцитоздың даму қаупі), айналымдағы қан көлемінің төмендеуі (АҚК) (диуретиктерді қабылдау, тұзсыз диета, құсу, диарея), ауыр аллергологиялық анамнез немесе анамнездегі ангионевроздық ісіну, атеросклероз, цереброваскулярлық аурулар, реноваскулярлық гипертензия, қант диабеті, бастапқы гиперальдостеронизм, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі (СЖЖ), дантроленді, эстрамустинді, калий сақтайтын диуретиктерді, калий препараттарын, құрамында калий бар ас тұзын алмастырғыштарды және литий, кларитромицин, такролимус, циклоспорин препараттарын, СYP3A4 изоферментінің тежегіштері немесе индукторларын бірге қолдану, гиперкалиемия, хирургиялық араласу/жалпы анестезия, егде жастағы, десенсибилизациялайтын ем, тығыздығы төмен липопротеиндердің аферезі (ТТЛП), қолқа стенозы/митральді стеноз/гипертрофиялық обструктивті кардиомиопатия, NYHA жіктемесі бойынша III-IV функционалдық класты негроидтық нәсілді, этиологиясы ишемиялық емес СЖЖ пациенттерде қолдану.

Амлодипин мен периндоприлге қатысты айрықша нұсқаулар Престанс дәрілік препаратына да қолданылады.

Амлодипин

Гипертониялық криз кезінде амлодипинді қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған.

Жүрек жеткіліксіздігі

Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерді емдеуді сақтықпен жүргізген жөн.

НУНА жіктелуі бойынша III және IV функционалдық класты СЖЖ бар пациенттерде амлодипинді қолданғанда өкпе ісінуінің дамуы мүмкін. Амлодипинді қоса, «баяу» кальций өзекшелерінің блокаторларын (БКӨБ) жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан жағымсыз құбылыстардың даму қаупінің ықтимал ұлғаюына және өлім қаупінің ұлғаюына байланысты іркілісті жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде сақтықпен қолдану қажет.

Бауыр жеткіліксіздігі

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде амлодипиннің жартылай шығарылу кезеңі ($T_{1/2}$) және қисық астындағы «концентрация-уақыт» ауданы (AUC) ұлғаяды. Препаратты дозалау бойынша ұсынымдар белгіленбеген. Амлодипин қабылдауды ең төмен дозалардан бастау керек және емдеудің басында да, дозаның ұлғаюында да сақтық шараларын сақтау қажет. Ауыр бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге клиникалық жай-күйге мұқият мониторинг жүргізуді қамтамасыз ете отырып, дозаны біртіндеп арттырған жөн.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде дозаны ұлғайтуды сақтықпен жүргізген жөн (4.2 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Бүйрек жеткіліксіздігі

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер амлодипинді стандартты дозаларда қабылдауы мүмкін. Амлодипиннің плазмалық концентрациясының өзгеруі бүйрек жеткіліксіздігінің дәрежесімен байланысты емес. Амлодипин организмнен диализ арқылы шығарылмайды.

Периндоприл

Жоғары сезімталдық/ангионевроздық ісіну

АӨФ тежегіштерін, оның ішінде периндоприлді қабылдаған кезде сирек жағдайларда беттің, аяқ-қолдың, еріннің, шырышты қабықтардың, тілдің, дауыс қатпарларының және/немесе көмейдің ангионевроздық ісінуінің дамуы байқалуы мүмкін (4.8-бөлімді қараңыз.). Бұл емнің кез-келген кезеңінде пайда болуы мүмкін. Жоғарыда көрсетілген симптомдар пайда болған кезде препаратты қабылдау дереу тоқтатылуы тиіс, ал пациент ісіну белгілері толық жойылғанша бақылануы тиіс. Егер ісіну тек бет пен ерінге әсер етсе, онда оның көріністері әдетте өздігінен кетеді, дегенмен антигистаминдер симптомдарды емдеу үшін қолданылуы мүмкін.

Көмейдің ісінуімен қатар жүретін ангионевроздық ісіну өлімге әкелуі мүмкін. Тілдің, дауыстық қатпарлардың немесе көмейдің ісінуі ауа жолдарының бітелуіне әкелуі мүмкін. Мұндай симптомдар пайда болған кезде дереу эпинефринді (адреналинді) тері астына енгізу және/немесе тыныс алу жолдарының өткізгіштігін қамтамасыз ету керек. Пациент симптомдар толық және тұрақты жойылғанша медициналық бақылауда болуы керек.

АӨФ тежегіштерін қабылдаумен байланысты емес анамнезінде Квинке ісінуі бар пациенттерде осы топтың препараттарын қабылдағанда оның даму қаупі жоғарылауы мүмкін (4.3-бөлімді қараңыз.).

Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштерімен емдеу аясында ішектің ангионевроздық ісінуі дамыды. Бұл ретте пациенттерде іштің ауыруы оқшауланған симптом ретінде немесе жүрек айнуымен немесе құсумен үйлесімде, кейбір жағдайларда беттің алдыңғы ангионевротикалық ісінуінсіз және C1-эстераза қалыпты деңгейінде байқалды. Диагноз іш қуысының компьютерлік томографиясы, ультрадыбыстық зерттеу немесе

хирургиялық араласу кезінде жасалды. Симптомдар АӨФ тежегіштерін қабылдауды тоқтатқаннан кейін өтті. Сондықтан, АӨФ тежегіштерін қабылдайтын іш аймағында ауыруы бар пациенттерде дифференциалды диагностика жүргізу кезінде ішектің ангионевроздық ісінуінің даму мүмкіндігін ескеру қажет (4.8-бөлімді қараңыз.).

Құрамында валсартан + сакубитрил бар біріктірілген дәрілік препараттармен бірге қолдану:

Периндоприлді құрамында валсартан + сакубитрил бар біріктірілген дәрілік препараттармен бірге қолдануға болмайды, өйткені ангионевроздық ісінудің даму қаупі жоғары (4.3-бөлімді қараңыз.). Құрамында валсартан + сакубитрил бар біріктірілген дәрілік препаратты периндоприлді соңғы қабылдағаннан кейін 36 сағаттан ерте қолдануға болмайды. Периндоприлді қолдану құрамында валсартан + сакубитрил бар біріктірілген дәрілік препаратты қабылдауды тоқтатқаннан кейін 36 сағаттан ерте емес уақытта мүмкін (4.3 және 4.5-бөлімдерді қараңыз.). АӨФ тежегіштерін неприлизиннің басқа тежегіштерімен (мысалы, рацекадотрил) бірге қолданғанда ангионевроздық ісінудің даму қаупі жоғары болуы мүмкін (4.5-бөлімді қараңыз.). Периндоприл қабылдайтын пациенттерде энкефалиназа тежегіштерімен (мысалы, рацекадотрилмен) емдеуді бастар алдында қауіп/пайда арақатынасына мұқият бағалау жүргізу қажет.

mTOR тежегіштерімен бірге қолдану (мысалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)
mTOR тежегіштерімен (мысалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) бірге қолданғанда ангионевроздық ісінудің (мысалы, тыныс алу жолдарының немесе тыныс алу функциясы бұзылған немесе онсыз тілдің ісінуі) даму қаупі артуы мүмкін (4.5-бөлімді қараңыз.).

ТТЛП аферезін жүргізу кезіндегі анафилактоидты реакциялар

Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштерін алатын пациенттерде декстран сульфатын пайдалана отырып, ТТЛП аферезін жүргізу кезінде өмірге қауіп төндіретін анафилактоидты реакциялар дамуы мүмкін. Анафилактоидты реакцияны болдырмау үшін аферездің әрбір емінің алдында АӨФ тежегішімен емдеуді уақытша тоқтату керек.

Десенсибилизация жүргізу кезіндегі анафилактоидты реакциялар

Десенсибилизациялайтын ем кезінде (мысалы, жарғаққанатты жәндіктерінің уы) АӨФ тежегіштерін алатын пациенттерде анафилактоидты реакциялардың дамуы туралы жеке хабарламалар бар. Осы пациенттерде анафилактоидты реакцияны АӨФ тежегіштерін уақытша тоқтату жолымен болдырмауға болады, ал препаратты кездейсоқ қабылдаған кезде анафилактоидты реакция қайтадан пайда болды.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения және анемия дамуы туралы хабарламалар бар. Бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде және басқа да ілеспе факторлар болмаған кезде нейтропения сирек дамиды. Периндоприлді дәнекер тінінің жүйелі аурулары аясында, сондай-ақ иммунодепрессанттарды, аллопуринолды немесе прокаинамидті қабылдау аясында, әсіресе бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде аса сақтықпен қолдану керек.

Кейбір пациенттерде, кейбір жағдайларда қарқынды антибиотикотерапияға ауыр инфекциялық аурулар пайда болды төзімді. Периндоприлді қолданған кезде мұндай пациенттерге қандағы лейкоциттердің деңгейін мезгіл-мезгіл бақылау ұсынылады. Пациенттер дәрігерге инфекциялық аурулардың кез-келген белгілері туралы хабарлауы керек (мысалы, тамақтың ауыруы, қызба).

Реноваскулярлық гипертензия

Бүйрек артерияларының екі жақты стенозы немесе АӨФ тежегіштерімен емдеу аясында жалғыз жұмыс істейтін бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерде артериялық гипотензияның және бүйрек жеткіліксіздігінің даму қаупі артады. Диуретиктерді қабылдау қосымша қауіп факторы болуы мүмкін (4.3-бөлімді қараңыз.). Бүйрек функциясының нашарлауы қан сарысуындағы креатинин концентрациясының шамалы

өзгеруімен, тіпті бүйрек артериясының біржақты стенозы бар пациенттерде де байқалуы мүмкін.

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қосарлы блокадасы

АӨФ тежегіштерін АРА II немесе алискиренмен бірге қолданғанда артериялық гипотензияның, гиперкалиемияның және бүйрек функциясының бұзылуының (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) туындау қаупінің артуы туралы деректер бар. Сондықтан АӨФ тежегіштерін ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен немесе алискиренмен бірге қолдану арқылы РААЖ қосарлы блокадасы ұсынылмайды (4.5 және 5.1-бөлімдерді қараңыз). Егер қосарлы блокада өте қажет болса, онда бұл маманның қатаң бақылауымен, бүйрек қызметін, қандағы электролиттердің концентрациясын және қан қысымын үнемі қадағалап отыру керек.

АӨФ тежегіштерін ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен бірге қолдану диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде қарсы көрсетілген және басқа пациенттерде ұсынылмайды (4.3 және 4.5-бөлімдерді қараңыз).

Бастапқы гиперальдостеронизм

Бастапқы гиперальдостеронизмі бар пациенттер, әдетте, әсері РААЖ тежелуіне негізделген гипертензияға қарсы препараттарға иммунитетке ие. Сондықтан мұндай пациенттерде препаратты қолдану ұсынылмайды.

Артериялық гипотензия

АӨФ тежегіштері АҚ қысымның күрт төмендеуін туындатуы мүмкін. Симптоматикалық артериялық гипотензия қатарлас ауруларсыз пациенттерде сирек дамиды. Қан айналымының көлемі төмендеген пациенттерде ақ шамадан тыс төмендеу қаупі жоғары, бұл қатаң тұзсыз диета, гемодиализ, диарея және құсу сақталған кезде диуретиктермен емдеу аясында, сондай-ақ ренин белсенділігі жоғары АГ ауыр дәрежесі бар пациенттерде байқалуы мүмкін (4.5 және 4.8-бөлімдерді қараңыз). Симптоматикалық артериялық гипотензияның даму қаупі жоғары пациенттерде Престанс дәрілік препаратымен емдеу кезінде АҚ, бүйрек функциясын және қан сарысуындағы калий құрамын мұқият бақылау қажет.

Ұқсас тәсіл стенокардия және цереброваскулярлық аурулары бар пациенттерде де қолданылады, оларда айқын артериялық гипотензия миокард инфарктісіне немесе ми қан айналымының бұзылуына әкелуі мүмкін.

Артериялық гипотензия дамыған жағдайда пациент аяғы көтеріңкі «жату» жағдайына ауыстырылуы тиіс. Қажет болса, айналымдағы қан көлемін 0,9% натрий хлориді ерітіндісін вена ішіне енгізу арқылы толтыру керек. Өтпелі артериялық гипотензия препаратты одан әрі қабылдауға кедергі болып табылмайды. Айналымдағы қан мен қан қысымын қалпына келтіргеннен кейін емдеуді жалғастыруға болады.

Митральді стеноз/қолқа стенозы/гипертрофиялық кардиомиопатия

Периндоприл, басқа АӨФ тежегіштері сияқты, сол жақ қарыншаның шығу жолының обструкциясы бар пациенттерге (қолқа стенозы, гипертрофиялық обструктивті кардиомиопатия), сондай-ақ митральді стенозы бар пациенттерге сақтықпен тағайындалуы тиіс.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге (КК <60 мл/мин) периндоприл мен амлодипин дозаларын жеке таңдау ұсынылады (4.2-бөлімді қараңыз.). Мұндай пациенттерге қан сарысуындағы калий мен креатинин құрамын тұрақты бақылау қажет (4.8-бөлімді қараңыз.).

Бүйрек артериясының екі жақты стенозы немесе АӨФ тежегіштерімен емдеу аясында жалғыз бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерде әдетте ем тоқтатылғанда өтетін қан сарысуындағы мочевиная және креатинин концентрациясының жоғарылауы мүмкін. Көбінесе бұл әсер бүйрек жеткіліксіздігі бар науқастарда байқалады. Реноваскулярлық гипертензияның қосымша болуы мұндай пациенттерде ауыр

артериялық гипотензия мен бүйрек жеткіліксіздігінің даму қаупінің жоғарылауын туындатады.

Бүйрек тамырларының зақымдану белгілері жоқ АГ бар кейбір пациенттерде қан сарысуындағы мочеви́на мен креатинин концентрациясының жоғарылауы мүмкін, әсіресе периндоприлді диуретикпен бір мезгілде тағайындаған кезде, әдетте, шамалы және өтпелі. Көбінесе бұл әсер алдыңғы бүйрек қызметі бұзылған науқастарда байқалады.

Бауыр жеткіліксіздігі

Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында холестаздық сарғаю пайда болады. Бұл синдромның дамуымен бауырдың фульминантты некрозының дамуы мүмкін, кейде өлімге әкеледі. Бұл синдромның даму механизмі түсініксіз. АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында сарғаю немесе «бауыр» ферменттерінің белсенділігінің едәуір жоғарылауы пайда болған кезде пациенттерге препаратты қабылдауды тоқтату керек (4.8-бөлімді қараңыз) және жағдайға сәйкес дәрігердің бақылауында болады.

Этникалық айырмашылықтар

Басқа нәсілдердің өкілдеріне қарағанда негроидтық нәсілдегі пациенттерде АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында ангионевроздық ісіну дамиды.

Периндоприл, басқа АӨФ тежегіштері сияқты, басқа нәсілдердің өкілдерімен салыстырғанда, негроидтық нәсілдегі пациенттерде аз айқын гипертензияға қарсы әсер етуі мүмкін. Мүмкін, бұл айырмашылық негроидті нәсілдің АГ бар пациенттерде рениннің төмен белсенділігі жиі байқалады.

Жөтел

АӨФ тежегішімен емдеу аясында құрғақ жөтел пайда болуы мүмкін. Жөтел осы топтың препараттарын қабылдау аясында ұзақ уақыт сақталады және олар жойылғаннан кейін жоғалады. Мұны жөтелдің дифференциалды диагностика жасау кезінде ескеру керек.

Хирургиялық араласу/жалпы анестезия

Ауқымды операциялар жүргізу немесе артериялық гипотензияны туындататын анестезияға арналған дәрілерді пайдалану жоспарланған пациенттерде периндоприл рениннің компенсаторлық босап шығуы аясында ангиотензин II түзілуін бөгеуі мүмкін. Емдеуді операциядан бір күн бұрын тоқтату керек. Көрсетілген тетік бойынша артериялық гипотензия дамыған кезде АҚК толықтыру жолымен АҚ қолдау керек.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия АӨФ тежегіштерімен, оның ішінде периндоприлмен емдеу кезінде дамуы мүмкін. Гиперкалиемияның қауіп факторлары бүйрек жеткіліксіздігі, бүйрек функциясының нашарлауы, 70 жастан асқан, қант диабеті, кейбір қатарлас жағдайлар (дегидратация, СЖЖ жедел декомпенсациясы, метаболизмдік ацидоз), калий сақтайтын диуретиктерді (спиронолактон, эплеренон, триамтерен немесе амилорид сияқты), сондай-ақ калий препараттарын немесе құрамында калий бар ас тұзы препаратын алмастырғыштарды бірге қолдану сондай-ақ қан плазмасындағы калий құрамының жоғарылауына ықпал ететін басқа да препараттарды (мысалы, гепарин, котримоксазол, сульфаметоксазол + триметоприм біріктірілімі ретінде де белгілі) қолдану. Калий препараттарын, калий сақтайтын диуретиктерді, құрамында калий бар ас тұзын алмастырғыштарды қолдану қандағы калий құрамының, әсіресе бүйрек функциясы төмендеген пациенттерде айтарлықтай жоғарылауына әкелуі мүмкін. Гиперкалиемия жүрек ырғағының күрделі, кейде фатальді бұзылуларына әкелуі мүмкін. Егер периндоприлді және жоғарыда көрсетілген препараттарды бірге қолдану қажет болса, қан сарысуындағы калий иондарының құрамын тұрақты бақылау аясында емдеу сақтықпен жүргізілуі тиіс (4.5-бөлімді қараңыз).

Қант диабеті бар пациенттер

Препаратты ішке қабылдауға арналған гипогликемиялық дәрілер немесе инсулин алатын қант диабеті бар пациенттерге тағайындағанда емнің бірінші айы ішінде қандағы глюкоза концентрациясын мұқият бақылау қажет (4.5-бөлімді қараңыз).

Престанс

Амлодипин мен периндоприлге қатысты айрықша нұсқаулар Престанс дәрілік препаратына да қатысты.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Престанс дәрілік препаратын литий препараттарымен, калий сақтайтын диуретиктермен, құрамында калий бар алмастырғыштармен немесе дантроленмен бірге қолдану ұсынылмайды (4.5-бөлімді қараңыз).

Қосымша заттар

Престанс препаратының құрамында лактоза моногидраты бар. Лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбция синдромы салдарынан галактоза жақпаушылығы, лактоза жақпаушылығы сияқты сирек кездесетін тұқым қуалайтын аурулары бар пациенттерге осы дәрілік препаратты қабылдауға болмайды.

4.5 Басқа препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Амлодипин

Қолдануға ұсынылмайтын біріктірілімдер

Дантролен (вена ішіне енгізу):

Зертханалық жануарларда гиперкалиемиямен қатар жүретін верапамилді қолдану және дантроленді вена ішіне енгізу аясында өліммен аяқталған және коллапспен қарыншалардың фибрилляциясы жағдайлары байқалды. Гиперкалиемияның даму қаупі салдарынан қатерлі гипертермияға ұшыраған пациенттерде, сондай-ақ қатерлі гипертермияны емдеу кезінде БКӨБ, оның ішінде амлодипинді бірге қабылдауды болдырмау керек.

Ерекше назар аударуды қажет ететін препараттардың үйлесімі

СYP3A4 изоферменті индукторлары

Зерттелген СYP3A4 изоферментінің индукторларын бірге қолданған кезде қан плазмасындағы амлодипиннің концентрациясы өзгеруі мүмкін. Сондықтан АҚ бақылау және препарат дозасын емдеу кезінде де, бірге қолданғаннан кейін де (атап айтқанда, СYP3A4 изоферментінің күшті индукторларымен (рифампицин, Шілтер жапырақты шайқұрай сияқты) бірге қолданғанда) түзету қажет.

СYP3A4 изоферментінің тежегіштері

Амлодипинді және СYP3A4 изоферментінің күшті не орташа тежегіштерін (протеаза тежегіштері, азолдар тобының зенге қарсы препараттары, макролидтер, мысалы, эритромицин немесе кларитромицин, верапамил немесе дилтиазем) бірге қолдану амлодипин концентрациясының елеулі ұлғаюына әкелуі мүмкін. Көрсетілген фармакокинетикалық ауытқулардың клиникалық көріністері егде жастағы пациенттерде анағұрлым айқын болуы мүмкін, осыған байланысты клиникалық жағдайды мониторингтеу және дозаны түзету қажет болуы мүмкін. Амлодипинді кларитромицинмен бір мезгілде қабылдайтын пациенттерде артериялық гипотензияның даму қаупі жоғары. Амлодипинді кларитромицинмен бір мезгілде қабылдайтын пациенттерге мұқият бақылау жүргізген жөн.

Назар аударуды қажет ететін препараттардың үйлесімі

Амлодипин гипертензияға қарсы әсері бар препараттардың гипотензияға қарсы әсерін күшейтеді.

Такролимус

Амлодипинмен бірге қолданғанда қан плазмасындағы такролимус концентрациясының жоғарылау қаупі бар. Такролимустың уытты әсерлерін болдырмау үшін осы препараттарды бірге қолданған кезде қан плазмасындағы такролимустың концентрациясын бақылау және қажет болған жағдайда оның дозасын түзету талап етіледі.

mTOR тежегіштері

Сиролимус, темсиролимус және эверолимус сияқты mTOR тежегіштері CYP3A изоферментінің субстраттары болып табылады. Амлодипин CYP3A изоферментінің әлсіз тежегіші болып табылады. Бірге қолданған кезде амлодипин mTOR тежегіштерінің әсерін арттыруы мүмкін.

Циклоспорин

Амлодипин мен циклоспориннің өзара әрекеттесуін зерттеу қан плазмасындағы циклоспориннің ең аз концентрациясын (орташа алғанда 0-ден 40% - ға дейін) жоғарылатудың құбылмалылығы байқалған бүйрек трансплантациясын бастан өткерген пациенттерді қоспағанда, дені сау еріктілерде немесе басқа популяцияларда жүргізілген жоқ. Амлодипинмен бір мезгілде қолданғанда бүйрек трансплантациясынан кейін пациенттерде қан плазмасындағы циклоспорин концентрациясын бақылау мүмкіндігін қарастыру керек. Қажет болған жағдайда циклоспорин дозасын төмендету керек.

Симвастатин

Амлодипиннің 10 мг және симвастатиннің 80 мг бірнеше дозаларын бірге қабылдаған кезде симвастатинді оқшауланған қабылдаумен салыстырғанда симвастатин экспозициясының 77% - ға артқаны байқалды. Амлодипин қабылдайтын пациенттерде симвастатин қабылдауды тәулігіне 20 мг-ге дейін шектеу керек.

Дәрілік заттардың басқа біріктірілімдері

Дәрілік өзара әрекеттесулерді клиникалық зерттеу барысында амлодипин аторвастатин, дигоксин, варфарин немесе циклоспорин фармакокинетикасына әсер етпеді.

Амлодипинді бірге қабылдау және кейбір пациенттерде амлодипиннің биожетімділігінің ықтимал артуына байланысты грейпфруттарды немесе грейпфрут шырынын қолдану ұсынылмайды, бұл өз кезегінде АҚ төмендеуі әсерінің күшеюіне әкелуі мүмкін.

Периндоприл

Клиникалық зерттеулердің деректері РААЖ-не әсер ететін бір ғана препарат қолданылатын жағдайлармен салыстырғанда, АӨФ, АРА II тежегіштерін немесе алискиренді бір мезгілде қабылдау нәтижесінде РААЖ қосарлы блокадасының артериялық гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясының бұзылуы (соның ішінде жедел бүйрек жеткіліксіздігі) сияқты жағымсыз реакциялардың жиілеуі пайда болуына әкелетінін көрсетеді (4.3, 4.4 және 5.1. бөлімдерін қараңыз).

Гиперкалиемияны туындататын дәрілік заттар

Кейбір препараттар гиперкалиемияның даму қаупін арттыруы мүмкін: алискирен, калий тұздары, калий сақтайтын диуретиктер, АӨФ тежегіштері, ангиотензин II (АРА II) рецепторларының антагонистері, қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (КҚСП), гепариндер, иммунодепрессанттар (циклоспорин немесе такролимус сияқты), триметоприм және құрамында ко-тримоксазол бар дәрілік препараттар (сульфаметоксазол + триметоприм). Осы препараттардың біріктірілімі гиперкалиемия қаупін арттырады.

Бірге қолдануға болмайды

Алискирен және құрамында алискирен бар дәрілік препараттар

АӨФ тежегіштерін құрамында алискирен бар препараттармен бірге қолдану қант диабеті және/немесе бүйрек функциясының орташа немесе ауыр бұзылуы бар пациенттерде қарсы көрсетілген ШСЖ <60 мл/мин/1,73 м² дене беткейінің ауданы) (4.3-бөлімді қараңыз). Гиперкалиемия, бүйрек функциясының нашарлауы, жүрек-қантамыр аурулары мен өлім қаупі артады.

Экстракорпоральді ем

Қанның теріс зарядталған беткейлермен жанасуына әкелетін экстракорпоральді емдеу әдістері, мысалы, кейбір жоғары ағынды жарғақшаларды (мысалы, полиакрилонитрилді) қолдану арқылы диализ немесе гемофилтрация немесе декстран сульфатын қолдану арқылы ТТЛП аферезі ауыр анафилактоидты реакциялардың пайда болу қаупінің жоғарылауына байланысты қарсы болып табылады (4.3-бөлімді қараңыз). Егер пациентке экстракорпоральді ем қажет болса, диализдік жарғақшаның басқа түрін немесе гипертензияға қарсы препараттардың басқа класын пайдалану мүмкіндігін қарастыру керек.

Құрамында валсартан + сакубитрил бар біріктірілген дәрілік препараттармен бірге қолдану

Периндоприлді валсартан + сакубитрил біріктірілімімен бірге қолдануға болмайды, өйткені АӨФ тежегішін бірге қолдану аясында неприлизинді басу ангионевроздық ісінудің даму қаупін арттыруы мүмкін. Валсартан + сакубитрил біріктірілімін қолдану периндоприлдің соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 36 сағаттан ерте емес болуы мүмкін. Периндоприлді валсартан + сакубитрил біріктірілімінің соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 36 сағаттан ерте емес қолдануға болады (4.3 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Қолдануға ұсынылмайтын біріктірілімдер

Алискирен және құрамында алискирен бар дәрілік препараттар

Қант диабеті немесе бүйрек функциясының бұзылуы жоқ пациенттерде (ШСЖ <60 мл/мин/1,73 м² дене беткейінің ауданы) гиперкалиемияның даму қаупі, бүйрек функциясының нашарлауы және жүрек-қантамыр аурулары мен өлім-жітім жиілігінің жоғарылауы жоғары (4.4-бөлімді қараңыз).

АӨФ және АРА II тежегіштерімен емнің үйлесуі

Қолда бар әдеби деректер бойынша, белгіленген атеросклеротикалық ауруы, жүрек жеткіліксіздігі немесе мақсатты ағзалардың зақымдануы бар қант диабеті бар пациенттерде АӨФ және АРА II тежегіштерін бірге қолдану артериялық гипотензияның даму жиілігінің артуына, естен тануға, гиперкалиемияға және бүйрек функциясының нашарлауына (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) бір ғана препарат қолданылатын жағдайлармен салыстырғанда әкеледі, РААЖ әсер етеді. РААЖ қосарлы блокадасын қолдану (мысалы, АӨФ және АРА II тежегіштерін бір мезгілде қабылдау) бүйрек функциясын, қан плазмасындағы калий мен ақ құрамын қатаң бақылаумен бірлі-жарым жағдайлармен шектелуі тиіс (4.4-бөлімді қараңыз).

Эстрамустин

Бірге қолдану ангионевроздық ісіну (Квинке ісінуі) сияқты жағымсыз әсерлердің пайда болу қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін.

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)

Ко-тримоксазолмен (сульфаметоксазол + триметоприм) бірге қолданғанда гиперкалиемияның даму қаупі жоғарылауы мүмкін (4.4-бөлімді қараңыз).

Калий сақтайтын диуретиктер (мысалы, триамтерен, амилорид) және калий тұздары

Гиперкалиемия (өліммен аяқталуы мүмкін), әсіресе бүйрек функциясының бұзылуында (гиперкалиемиямен байланысты аддитивті әсерлер).

Периндоприлдің жоғарыда аталған препараттармен үйлесуі ұсынылмайды (4.4-бөлімді қараңыз). Егер, соған қарамастан, бірге қолдану көрсетілсе, оларды сақтық шараларын сақтай отырып және қан сарысуындағы калий құрамын тұрақты бақылай отырып қолдану керек.

СЖЖ спиронолактонды қолдану ерекшеліктері бұдан әрі мәтін бойынша сипатталған (4.5-бөлімді қараңыз., «Ерекше назар аударуды қажет ететін препараттардың үйлесімі» бөлімшесі).

Литий препараттары

Литий препараттары мен АӨФ тежегіштерін бірге қолданған кезде қан плазмасындағы литий құрамының қайтымды жоғарылауы және осыған байланысты уытты әсерлер (ауыр нейротоксикалық әсерлер) туралы хабарланды. Периндоприл мен литий препараттарын бірге қолдану ұсынылмайды. Мұндай ем жүргізу қажет болған жағдайда қан плазмасындағы литий құрамын тұрақты бақылау қажет (4.4-бөлімді қараңыз).

Ерекше назар аударуды қажет ететін препараттардың үйлесімі

Гипогликемиялық дәрілер (инсулин, сульфонилмочевина туындылары)

Эпидемиологиялық зерттеулер АӨФ тежегіштері мен гипогликемиялық дәрілерді (инсулиндер, пероральді қантты төмендететін препараттар) бірге қолдану инсулин мен гипогликемиялық дәрілердің гипогликемиялық әсерін гипогликемияның дамуына дейін күшейте алатындығын көрсетті. Бұл әсерді бірлесіп қолданудың алғашқы апталарында және бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде байқауға болады.

Калий сақтайтын диуретиктер

Диуретиктер алатын пациенттерде, әсіресе гиповолемиясы және/немесе тұз концентрациясы төмендеген пациенттерде периндоприлмен емнің басында ақ шамадан тыс төмендеуі байқалуы мүмкін, оның даму қаупін диуретикалық дәріні тоқтату, периндоприлмен емді бастар алдында сұйықтықтың немесе тұздың жоғалуын толықтыру, сондай-ақ периндоприлді төмен дозада одан әрі біртіндеп ұлғайта отырып, оны тағайындау арқылы азайтуға болады.

Гиповолемиясы бар немесе диуретиктермен емдеу аясында тұз концентрациясы төмендеген пациенттердегі АГ кезінде диуретиктер не АӨФ тежегішін қолдануды бастағанға дейін тоқтатылуы тиіс (бұл ретте калий сақтайтын диуретик кейінірек қайта тағайындалуы мүмкін), не АӨФ тежегіші оны одан әрі біртіндеп ұлғайта отырып, төмен дозада тағайындалуы тиіс.

СЖЖ жағдайында диуретиктерді қолданғанда АӨФ тежегіші өте төмен дозада, мүмкін бір мезгілде қолданылатын калий сақтайтын диуретиктің дозасын азайтқаннан кейін тағайындалуы тиіс.

Барлық жағдайларда бүйрек функциясы (креатинин концентрациясы) АӨФ тежегіштерін қолданудың алғашқы апталарында бақылануы тиіс.

Калий сақтайтын диуретиктер (эплеренон, спиронолактон)

Эплеренонды немесе спиронолактонды тәулігіне 12,5 мг-ден 50 мг-ге дейінгі дозаларда және АӨФ тежегіштерінің төмен дозаларында қолдану:

Бұрын АӨФ тежегіштері мен «іلمекті» диуретиктерді қабылдаған пациенттерде NYHA жіктемесі бойынша II - IV функционалдық кластың СЖЖ <40% АӨФ тежегіштерін және «іلمекті» диуретиктерді қабылдаған пациенттерде, әсіресе препараттардың осы біріктіріліміне қатысты ұсынымдар сақталмаған жағдайда, гиперкалиемияның (өліммен аяқталуы мүмкін) даму қаупі бар.

Дәрілік препараттардың осы біріктірілімін қолданар алдында гиперкалиемияның және бүйрек функциясының бұзылуының жоқтығына көз жеткізу қажет.

Қандағы креатинин мен калий концентрациясын үнемі бақылау ұсынылады: апта сайын емдеудің бірінші айында және ай сайын.

Рацекадотрил

АӨФ тежегіштерін (оның ішінде периндоприлді) қабылдау аясында ангионевротиздық ісінудің дамуы байқалуы мүмкін. Бұл қауіп рацекадотрилмен (жедел диареяны емдеу үшін қолданылатын препаратпен) бірге қолданғанда артуы мүмкін.

mTOR тежегіштері (сүтқоректілердің рапамицинінің мақсаттары) (мысалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

mTOR тежегіштерімен бірге қолданғанда ангионевроздық ісінудің даму қаупі артады (4.4-бөлімді қараңыз).

Ацетилсалицил қышқылының жоғары дозаларын қоса, қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП) (≥ 3 г/тәулік)

АӨФ тежегіштерін ҚҚСП-мен (қабынуға қарсы әсері бар дозадағы ацетилсалицил қышқылы, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) тежегіштері және селективті емес ҚҚСП) бір мезгілде қолданғанда гипертензияға қарсы әсердің әлсіреуі байқалуы мүмкін. АӨФ және ҚҚСП тежегіштерін бірге қолдану, әсіресе бүйрек функциясы төмендеген пациенттерде жедел бүйрек жеткіліксіздігінің дамуын және қан сарысуындағы калий мөлшерінің ұлғаюын қоса, бүйрек функциясының нашарлау қаупінің ұлғаюына әкелуі мүмкін. Препараттар мен ҚҚСП біріктірілімін, әсіресе егде жастағы пациенттерде қолданғанда сақ болу керек. Пациенттерге сұйықтықтың жоғалуын өтеу және емнің басында да, сондай-ақ емдеу процесінде мезгіл-мезгіл бүйрек функциясын мұқият бақылау қажет.

Плазминогеннің рекомбинантты тіндік активаторлары (rtPA, алтеплаза)

АӨФ тежегіштерін қабылдаған және жедел ишемиялық инсульт кезінде тромболитикалық терапия үшін алтеплаза алған пациенттерде ангионевроздық ісінудің даму қаупі жоғары болуы мүмкін.

Назар аударуды қажет ететін препараттардың үйлесімі

Глиптиндер (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

АӨФ тежегіштерімен бірге қолданғанда глиптиннің әсерінен дипептидилпептидаза IV (ДПП-IV) белсенділігінің төмендеуі салдарынан ангионевроздық ісінудің даму қаупі артады.

Симпатомиметиктер

АӨФ тежегіштерінің гипертензияға қарсы әсерін әлсіретуі мүмкін.

Алтын препараттары

АӨФ тежегіштерін, оның ішінде периндоприлді және инъекциялық алтын препаратын (натрий ауротиомалаты) бірге қолдану аясында пациенттерде нитритоидты реакциялардың сирек жағдайлары (бет терісінің гиперемиясы, жүрек айну, құсу, гипотензия сияқты симптомдары бар) хабарланды.

Аллопуринол, иммуносупрессиялық дәрілер, кортикостероидтар (жүйелі қолданған кезде) және прокаинамид

АӨФ тежегіштерімен бірге қолдану, әсіресе бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде лейкопения қаупінің жоғарылауымен қатар жүруі мүмкін.

Жалпы анестезияға арналған дәрілер: АӨФ тежегіштері мен жалпы анестезияға арналған дәрілерді бірге қолдану гипотензиялық әсерге әкелуі мүмкін.

Престанс

Ерекше назар аударуды қажет ететін препараттардың үйлесімі

Баклофен: гипертензияға қарсы әсердің жоғарылауы мүмкін. АҚ бақылау керек, қажет болған жағдайда амлодипин дозасын түзету қажет.

Назар аударуды қажет ететін препараттардың үйлесімі

Гипотензиялық дәрілер (мысалы, бета-адреноблокаторлар) және вазодилататорлар: периндоприл мен амлодипиннің гипертензияға қарсы әсерінің күшеюі мүмкін. Нитроглицеринмен, басқа нитраттармен немесе басқа вазодилататорлармен бірге қолданған кезде сақ болу керек, өйткені ақ қосымша төмендеуі мүмкін.

Кортикостероидтар (минералдар- және глюкокортикостероидтар), тетракозактид: гипертензияға қарсы әсерінің төмендеуі (кортикостероидтардың әсері нәтижесінде сұйықтық пен натрий иондарының іркілуі).

Альфа-адреноблокаторлар (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): гипертензияға қарсы әсердің күшеюі және ортостатикалық гипотензия қаупінің жоғарылауы.

Амифостин: амлодипиннің гипертензияға қарсы әсерінің күшеюі мүмкін.

Трициклді антидепрессанттар/нейролептиктер/жалпы анестезияға арналған дәрілер: гипертензияға қарсы әсердің жоғарылауы және ортостатикалық гипотензия қаупінің жоғарылауы.

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Препаратты жүктілік және лактация кезеңінде қолдануға болмайды.

Емшек емізуді тоқтату немесе препаратты тоқтату туралы шешім қабылдау үшін ана үшін емнің маңыздылығын бағалау қажет.

Жүктілік

Амлодипин

Амлодипинді жүктілік кезінде қолдану қауіпсіздігі анықталмаған.

Жануарларға жүргізілген эксперименттік зерттеулерде препараттың фетоуытты және эмбриоуытты әсері оны жоғары дозаларда қолданған кезде белгіленген. Жүктілік

кезінде қолдану қауіпсіз балама болмаған жағдайда және ауру ана мен шарана үшін үлкен қауіп төнген кезде ғана мүмкін болады.

Периндоприл

АӨФ тежегіштерін қолдану жүктіліктің бірінші триместрінде қолдануға ұсынылмайды (4.4-бөлімді қараңыз). Жүктіліктің II және III триместрінде АӨФ тежегіштерін қолдану қарсы көрсетілімде (4.3. және 4.4. бөлімдерін қараңыз).

Қазіргі уақытта жүктіліктің бірінші триместрінде АӨФ тежегіштерін қабылдау кезінде тератогендік қауіп туралы бұлтартпайтын эпидемиологиялық деректер жоқ. Алайда шарана дамуының бұзылу қаупінің шамалы өсуін жоққа шығаруға болмайды. Жүктілікті жоспарлау кезінде препаратты тоқтатып, жүктілік кезінде қолдануға рұқсат етілген басқа да гипотензиялық дәрілерді тағайындау керек. Жүктілік басталған кезде АӨФ тежегіштерімен емдеуді дереу тоқтатып, қажет болған жағдайда басқа ем тағайындау керек.

Жүктіліктің II және III триместрінде АӨФ тежегіштерінің шаранаға әсері оның дамуының бұзылуына (бүйрек функциясының төмендеуі, олигогидрамнион, бас сүйек сүйектерінің оссификациясының баяулауы) және жаңа туған нәрестеде асқынулардың дамуына (бүйрек жеткіліксіздігі, артериялық гипотензия, гиперкалиемия) әкелуі мүмкін екені белгілі.

Егер пациент жүктіліктің II немесе III триместрі кезінде АӨФ тежегіштерін алса, бас сүйегінің жағдайын және шарана/баланың бүйрек функциясын бағалау үшін ультрадыбыстық зерттеу жүргізу ұсынылады.

Аналары жүктілік кезінде АӨФ тежегіштерін алған жаңа туған нәрестелер артериялық гипотензияның даму қаупіне байланысты мұқият медициналық бақылауда болуы тиіс (4.3 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Лактация

Амлодипин

Амлодипин емшек сүтімен шығарылады. Нәресте алған ана дозасының үлесі кватильаралық ауқыммен 3% - дан 7% - ға дейін, ең жоғары 15% - ға дейін бағаланды. Амлодипиннің нәрестелерге әсері белгісіз.

Емді жалғастыру/тоқтату немесе емшек емізу туралы шешімді бала үшін емшек емізудің пайдасын және ана үшін амлодипин қабылдаудың пайдасын ескере отырып қабылдау керек.

Периндоприл

Емшек емізу кезінде периндоприлді қолдануға қатысты ақпараттың болмауына байланысты периндоприлді қабылдау ұсынылмайды, емшек емізу кезінде, әсіресе жаңа туған немесе шала туылған нәрестелерді тамақтандыру кезінде анағұрлым зерттелген қауіпсіздік профилі бар балама емдеуді ұстанған жөн. Периндоприлдің емшек сүтімен шығарылуына қатысты деректер жоқ.

Фертильділік

Амлодипин

БМКК алған кейбір науқастарда шәует басында биохимиялық өзгерістер анықталды. Алайда, қазіргі уақытта амлодипиннің фертильділікке ықтимал әсері туралы жеткілікті клиникалық деректер жоқ. Егеуқұйрықтарды зерттеуде еркектердегі фертильділікке жағымсыз әсерлер анықталды.

Периндоприл

Периндоприлдің ұрпақ өрбіту функциясына немесе фертильділікке әсері анықталған жоқ.

4.7 Автокөлікті және қауіптілігі зор механизмдерді жүргізу қабілетіне әсері

Престанс дәрілік препаратын қабылдау аясында автокөлікті немесе басқа да күрделі тетіктерді басқару қабілетіне қандай да бір теріс әсер байқалмағанымен, АҚ ықтимал шамадан тыс төмендеуі, бас айнарудың, ұйқышылдықтың және басқа да жағымсыз реакциялардың дамуы салдарынан аталған жағдайларда, әсіресе емдеудің басында және дозаның ұлғаюы кезінде сақ болу керек.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Периндоприл мен амлодипинді монотерапия түрінде қабылдаған кезде жиі кездесетін жағымсыз реакциялар: ісіну, ұйқышылдық, бас айналу, бас ауруы (әсіресе емнің басында), дисгевзия (дәмнің бұзылуы), парестезия, көрудің бұзылуы (диплопияны қоса), құлақтағы шуыл, вертиго, жүрек қағысының сезімі, бет терісіне қанның «тебуі», артериялық гипотензия (және онымен байланысты симптомдар), енгігу, жөтел, іштің ауыруы, жүрек айну, құсу, диспепсия, нәжістің жиілігі мен сипатының өзгеруі, диарея, іш қату, терінің қышынуы, терінің бөртпесі, экзантема, буын аймағындағы ісіну (білек аймағындағы ісіну), бұлшықет түйілуі, шаршау, астения.

Жағымсыз реакциялардың жиынтық кестесі

Престанс препаратының компоненттері терапиясымен байланысты болуы болжанып жіктелген жағымсыз реакциялар клиникалық зерттеулер мен тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесіне сәйкес жүйе-ағза класы мен кездесуінің абсолютті жиілігі бойынша 1-кестеде тізбеленген. Кездесу жиілігі келесі түрде анықталады: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ бірақ $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1\,000$ бірақ $< 1/100$), сирек ($\geq 1/10\,000$ бірақ $< 1/1\,000$), өте сирек ($< 1/10\,000$), жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша анықтау мүмкін емес).

1-кесте

Престанс препаратын қолданумен байланысты жағымсыз реакциялардың жиынтық кестесі

MedDRA Жүйе-ағза класы	Жағымсыз әсерлер	Жиілік	
		Амлодипин	Периндоприл
Инфекциялар және инвазиялар	Ринит	Жиі емес	Өте сирек
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Эозинофилия	-	Жиі емес*
	Лейкопения / нейтропения (4.4-бөлімді қараңыз)	Өте сирек	Өте сирек
	Агранулоцитоз немесе панцитопения (4.4-бөлімді қараңыз)	-	Өте сирек
	Тромбоцитопения (4.4-бөлімді қараңыз)	Өте сирек	Өте сирек
	Туа біткен глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа жеткіліксіздігі бар пациенттердегі гемолиздік анемия.	-	Өте сирек

MedDRA Жүйе-ағза класы	Жағымсыз әсерлер	Жиілік	
		Амлодипин	Периндоприл
Иммундық жүйенің тарапынан бұзылулар	Аса жоғары сезімталдық	Өте сирек	Жиі емес
Эндокриндік бұзылулар	Антидиуретик гормонның адекватты емес секрециялану синдромы (АГАЕСС)	-	Сирек
Метаболизм және тамақтану тарапынан бұзылулар	Гипогликемия (4.4 және 4.5-бөлімдерді қараңыз)	-	Жиі емес*
	Препаратты тоқтатқан кезде қайтымды гиперкалиемиия (4.4-бөлімді қараңыз)	-	Жиі емес*
	Гипонатриемия	-	Жиі емес*
	Гипергликемия	Өте сирек	-
Психикалық бұзылулар	Ұйқысыздық	Жиі емес	-
	Көңіл-күйдің өзгеруі (үрейді қоса)	Жиі емес	Жиі емес
	Депрессия	Жиі емес	Жиі емес*
	Ұйқының бұзылуы	-	Жиі емес
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Ұйқышылдық (әсіресе емдеудің басында)	Жиі	Жиі емес*
	Бас айналу (әсіресе емдеудің басында)	Жиі	Жиі
	Бас ауыруы (әсіресе емдеудің басында)	Жиі	Жиі
	Дисгевзия (дәм сезудің бұзылысы)	Жиі емес	Жиі
	Тремор	Жиі емес	-
	Гипестезия	Жиі емес	-
	Парестезия	Жиі емес	- Жиі
	Естен тану жай-күйі	Жиі емес	Жиі емес*
	Сананың шатасуы	Сирек	Өте сирек
	Гипертонус	Өте сирек	-
	Шеткері нейропатия	Өте сирек	-
	Жоғары қауіп тобындағы пациенттерде АҚ шамадан тыс төмендеуі салдарынан инсульт болуы мүмкін (4.4-бөлімді қараңыз)	-	Өте сирек
	Экстрапирамидалық бұзылыстар (экстрапирамидалық синдром)	Жиілігі белгісіз	-
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Көрудің бұзылуы	Жиі	Жиі
	Диплопия	Жиі	-
Есту мүшесі және құлақ иірі тарапынан	Құлақтағы шуыл	Жиі емес	Жиі
	Вертиго	-	Жиі

MedDRA Жүйе-ағза класы	Жағымсыз әсерлер	Жиілік	
		Амлодипин	Периндоприл
бұзылулар			
Жүрек тарапынан бұзылулар	Жүрек соғуын сезіну	Жиі	Жиі емес*
	Тахикардия	-	Жиі емес*
	Стенокардия (4.4 бөлімді қараңыз)	-	Өте сирек
	Жоғары қауіпті топтағы пациенттерде АҚ шамадан тыс төмендеуі салдарынан мүмкін миокард инфарктісі (4.4-бөлімді қараңыз)	Өте сирек	Өте сирек
	Аритмия (брадикардияны, қарыншалық тахикардияны және жүрекшелердің фибрилляциясын қоса алғанда)	Жиі емес	Өте сирек
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	Бет терісіне қанның «тебуі»	Жиі	Сирек*
	Артериялық гипотензия (және артериялық гипотензиямен байланысты әсерлер)	Жиі емес	Жиі
	Васкулит	Өте сирек	Жиі емес*
	Рейно синдромы	-	Жиілігі белгісіз
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар	Ентігу	Жиі	Жиі
	Жөтел	Жиі емес	Жиі
	Бронхтың түйілуі	-	Жиі емес
	Эозинофильді пневмония	-	Өте сирек
Асқазан-ішек бұзылулары	Қызылиектің гиперплазиясы	Өте сирек	-
	Іштің ауыруы	Жиі	Жиі
	Жүрек айнуы	Жиі	Жиі
	Құсу	Жиі емес	Жиі
	Диспепсия	Жиі	Жиі
	Нәжіс жиілігі мен сипатының өзгеруі	Жиі	-
	Ауыздың құрғауы	Жиі емес	Жиі емес
	Диарея	Жиі	Жиі
	Іш қатуы	Жиі	Жиі
	Панкреатит	Өте сирек	Өте сирек
	Гастрит	Өте сирек	-
Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Гепатит, сарғаю	Өте сирек	-
	Цитолитикалық немесе холестаздық гепатит (4.4 бөлімін қараңыз).	-	Өте сирек
	«Бауыр» ферменттерінің белсенділігін арттыру (көбінесе холестазбен бірге)	Өте сирек	-

MedDRA Жүйе-ағза класы	Жағымсыз әсерлер	Жиілік	
		Амлодипин	Периндоприл
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Квинке ісінуі (ангионевроздық ісіну)	Өте сирек	-
	Беттің, аяқ-қолдың, еріннің, шырышты қабықтың, тілдің, дауыс қатпарының және/немесе көмейдің ангионевроздық ісінуі (4.4 бөлімін қараңыз)	Өте сирек	Жиі емес
	Көп формалы эритема	Өте сирек	Өте сирек
	Алопеция	Жиі емес	-
	Пурпура	Жиі емес	-
	Тері түсінің өзгеруі	Жиі емес	-
	Тершеңдік	Жиі емес	Жиі емес
	Терінің қышынуы	Жиі емес	Жиі
	Экзантема	Жиі емес	Жиі
	Есекжем (4.4 бөлімін қараңыз)	Жиі емес	Жиі емес
	Фотосезімталдық реакциялары	Өте сирек	Жиі емес*
	Пемфигиод	-	Жиі емес*
	Псориаздың өршуі	-	Сирек
	Стивенс-Джонсон синдромы	Өте сирек	-
	Эксфолиативті дерматит	Өте сирек	-
	Уытты эпидермальді некролиз	Жиілігі белгісіз	-
Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Буын аймағының ісінуі (білек аймағының ісінуі)	Жиі	-
	Артралгия	Жиі емес	Жиі емес*
	Миалгия	Жиі емес	Жиі емес*
	Бұлшықеттің түйілуі	Жиі	Жиі
	Арқаның ауыруы	Жиі емес	-
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Несеп шығарудың бұзылуы, никтурия, поллакиурия	Жиі емес	-
	Бүйрек жеткіліксіздігі	-	Жиі емес
	Жедел бүйрек жеткіліксіздігі	-	Сирек
	Анурия/Олигурия	-	Сирек*
Ұрпақ өрбіту жүйесі және сүт бездері тарапынан бұзылулар	Эректильді дисфункция	Жиі емес	Жиі емес
	Гинекомастия	Жиі емес	-
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар	Ісіну	Өте жиі	-
	Шеткері ісіну	-	Жиі емес*
	Қатты қажу	Жиі	-
	Кеуденің ауыруы	Жиі емес	Жиі емес*
	Астения	Жиі	Жиі
	Ауыру	Жиі емес	-

MedDRA Жүйе-ағза класы	Жағымсыз әсерлер	Жиілік	
		Амлодипин	Периндоприл
Зертханалық және аспаптық зерттеулер	Дімкәстік	Жиі емес	Жиі емес*
	Қызба	-	Жиі емес*
	Дене салмағының артуы, дене салмағының төмендеуі	Жиі емес	-
Жарақаттар, уыттану және емшаралар асқынуы	Қандағы мочевина концентрациясының жоғарылауы	-	Жиі емес*
	Қандағы креатинин концентрациясының жоғарылауы	-	Жиі емес*
	Қандағы билирубин концентрациясының жоғарылауы	-	Сирек
	«Бауыр» ферменттері белсенділігінің артуы	-	Сирек
	Гемоглобин мен гематокриттің төмендеуі	-	Өте сирек
	Құлау	-	Жиі емес*

* Спонтанды хабарламалар бойынша анықталған жағымсыз реакциялардың жиілігін бағалау клиникалық зерттеулер нәтижелерінің деректері негізінде жүргізілді.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда-қауіп» арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркегеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне дәрілік препараттың кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйелері арқылы хабарлау ұсынылады.

Ресей Федерациясы

109012, Мәскеу қ., Славянская алаңы, д. 4, 1-құр.

Денсаулық сақтау саласында қадағалау жөніндегі федералды қызмет

(Росздравнадзор)

Тел: +7 (800) 550-99-03

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

Эл. пошта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Қазақстан Республикасы

010000, Астана қ., Байқоңыр ауданы, Иманов к-сі, 13 («Нұрсаулет 2» БО)

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

Тел.: +7 (7172) 235-135

<http://www.ndda.kz>

Эл. пошта: farm@ndda.kz

Қырғыз Республикасы

720044, Бішкек қаласы, 3-Линия көшесі, 25-үй

Қырғыз Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі жанындағы Дәрілік заттар

Армения Республикасы

0051, Ереван қ., Комитас даңғ. 49/5

«Дәрілер мен медициналық технологияларды сараптау орталығы» ШЖҚ

мен медициналық бұйымдар департаменті
Тел.: +996 (312) 21-92-78
<http://pharm.kg>
Эл. пошта: dlsmi@pharm.kg

Тел.: + 374 (60) 83 00 73, + 374 (10) 23 08 96, + 374 (10) 23 16 82
Дәрілер қауіпсіздігін мониторингтеу бөлімінің жедел желі телефоны: +374 (10) 20 05 05, +374 (96) 22 05 05
<http://pharm.am>
Эл. почта: info@ampra.am,
vigilance@pharm.am

Беларусь Республикасы

220037, Минск қ., Товарищеский өткелі,
2а үй
«Денсаулық сақтаудағы сараптамалар мен сынақтар орталығы» УК
Тел.: +375 (17) 231 85 14
Факс.: +375 (17) 252 53 58
Фармакологиялық қадағалау бөлімінің телефоны: +375 (17) 242 00 29
<http://www.rceth.by>
Эл. пошта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

4.9 Артық дозалануы

Адамда препараттың артық дозалануы туралы ақпарат жоқ.

Амлодипин

Адамдарда амлодипиннің артық дозалануы туралы ақпарат шектеулі.

Симптомдары: рефлекторлық тахикардияға әкелетін шамадан тыс шеткері вазодилатация және АҚ айқын және тұрақты төмендеуі, соның ішінде шок пен өлімнің дамуымен.

Амлодипиннің артық дозалануы нәтижесінде кешігумен көрінуі мүмкін (препаратты ішке қабылдаған соң 24-48 сағаттан кейін) және өкпені жасанды желдетуді талап ететін өкпенің кардиогенді емес ісінуінің сирек жағдайлары туралы хабарланды. Перфузия мен жүрек лықсытуын қолдау үшін ерте реанимациялық шаралар (гиперволемианы қоса) өршітетін факторлар болуы мүмкін.

Емі: амлодипиннің артық дозалануынан туындаған АҚ айқын төмендеуі жүрек пен өкпе жұмысының көрсеткіштерін бақылауды, аяқ-қолдардың жоғары орналасуын және АҚК және диурезді бақылауды қоса, жүрек-қан тамыр жүйесінің функциясын қолдауға бағытталған белсенді іс-шаралар жүргізуді талап етеді. Қан тамырларының тонусын және АҚ қалпына келтіру үшін вазоконстрикторлы препаратты қолдану пайдалы болуы мүмкін, егер оны қолдануға қарсы көрсетілімдер болмаса, кальций өзекшелірінің блокадасының салдарын жою үшін кальций глюконатын вена ішіне енгізу пайдалы. Кейбір жағдайларда асқазанды шаю тиімді болуы мүмкін. Амлодипинді 10 мг дозада қабылдағаннан кейін алғашқы 2 сағат ішінде белсендірілген көмірді қабылдау препараттың сінуінің кідіруіне әкеледі. Амлодипин қан плазмасы ақуыздарымен белсенді байланысатындықтан, гемодиализ тиімсіз.

Периндоприл

Адамдарда периндоприлдің артық дозалануы туралы деректер шектеулі.

Симптомдары: АӨФ тежегіштерінің артық дозалануында АҚ айқын төмендеуі, шок, су-электролит балансының бұзылуы, бүйрек жеткіліксіздігі, гипервентиляция, тахикардия, жүрек соғуы, брадикардия, бас айналу, мазасыздық, жөтел байқалуы мүмкін.

Ұсынылған ем: изотоникалық тұзды ерітіндінің вена ішіне инфузиясы (мысалы, 0,9% натрий хлориді ерітіндісінің вена ішіне инфузиясы). АҚ елеулі төмендеген кезде пациентті аяғы көтерілген «жату» жағдайына ауыстыру керек. Қажет болса,

катехоламин ерітіндісін вена ішіне енгізуге болады. Диализдің көмегімен периндоприлді жүйелі қан ағымынан алып тастауға болады (4.4-бөлімді қараңыз). Емге төзімді брадикардия дамыған кезде электрокардиостимуляторды орнату қажет болуы мүмкін. Организмнің негізгі өмірлік функцияларының көрсеткіштерін, қан сарысуындағы креатинин мен электролиттердің концентрациясын үнемі бақылау қажет.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: ренин-ангиотензин жүйесіне әсер ететін дәрілер; басқа дәрілермен біріктіріп АӨФ тежегіштері; кальций өзекшелерінің блокаторларымен біріктіріп АӨФ тежегіштері.

АТХ коды C09BB04.

Амлодипин

Әсер ету механизмі

Амлодипин - БМКК, дигидропиридин туындысы. Амлодипин кальций иондарының кардиомиоциттерге және тамыр қабырғасының тегіс бұлшықет жасушаларына трансжарғақшалық өтуін тежейді.

Амлодипиннің гипертензияға қарсы әсері тамыр қабырғасының тегіс бұлшықет жасушаларына тікелей босаңсытуға байланысты. Амлодипиннің антиангинальді әсері жүзеге асыратын егжей-тегжейлі механизмі толық анықталмаған, бірақ амлодипин екі әсер арқылы жалпы ишемиялық жүктемені төмендететіні белгілі:

- тамырлардың жалпы шеткергі кедергісін (жүктемеден кейінгі) азайта отырып, шеткергі артериолалардың кеңеюін туындатады. Бұл жағдайда жүрек жиырылу жиілігі (ЖЖЖ) өзгермейтіндіктен, миокардтың оттегіні қажет етуі азаяды.
- коронарлық артериялар мен артериолалардың ишемияланған және интактілік аймақтарда кеңеюін тудырады. Олардың кеңеюі вазоспастикалық стенокардиясы бар пациенттерге миокардқа оттегінің түсуін арттырады (Принцметал стенокардиясы немесе вариантты стенокардия).

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

АГ бар пациенттерде амлодипинді тәулігіне 1 рет қабылдау 24 сағат бойы «тұру» және «жату» жағдайында АҚ клиникалық мәнді төмендеуін қамтамасыз етеді, гипертензияға қарсы әсер баяу дамиды, осыған байланысты жедел артериялық гипотензияның дамуы тән емес.

Стенокардиясы бар пациенттерде амлодипинді тәулігіне 1 рет қабылдау дене жүктемесінің жалпы уақытын арттырады, стенокардия ұстамасының дамуына дейінгі және ST сегментінің депрессиясы пайда болғанға дейінгі уақытты 1 мм-ге арттырады, сондай-ақ стенокардия ұстамаларының жиілігін және тіл астына нитроглицерин қабылдауды төмендетеді.

Амлодипин метаболизмге жағымсыз әсер етпейді және қан плазмасы липидтерінің концентрациясына әсер етпейді. Препарат қатарлас бронх демікпесі, қант диабеті және подагра бар пациенттерде қолданылуы мүмкін.

Жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА)

Тиімділікті бағалау нәтижелері амлодипинді қабылдау стенокардия бойынша ауруханаға жатқызу және ЖИА бар пациенттерде реваскуляризация емшараларын жүргізу жағдайларының аз болуымен сипатталатынын көрсетеді.

Жүрек жеткіліксіздігі

Гемодинамикалық зерттеулердің нәтижелері, сондай-ақ NYHA жіктемесі бойынша II-IV функционалдық кластағы СЖЖ бар пациенттердің қатысуымен жүргізілген клиникалық зерттеулердің нәтижелері амлодипиннің физикалық жүктемеге, сол жақ қарыншаның лықсу фракциясына және клиникалық белгілерге төзімділік деректеріне негізделген клиникалық нашарлауға әкелмейтінін көрсетті.

НҮНА жіктемесі бойынша III-IV функционалдық класты СЖЖ бар пациенттерде дигоксинді, диуретиктерді және АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында амлодипинді қабылдау жүрек жеткіліксіздігімен байланысты өлім-жітім немесе өлім-жітім және сырқаттанушылық қаупінің жоғарылауына алып келмейтіндігі көрсетілген.

ЖИА клиникалық симптомдары жоқ НҮНА жіктемесі бойынша III және IV функционалдық кластағы созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде ұзақ мерзімді зерттеулерде немесе ЖИА болуын куәландыратын объективті деректерде АӨФ тежегіштерінің, жүрек гликозидтерінің және диуретиктердің тұрақты дозаларын қабылдау аясында амлодипинді қабылдау жүрек-қантaмыр ауруларынан болатын өлімнің жалпы көрсеткішіне әсер етпейтінін көрсетті. Пациенттердің осы популяциясында амлодипинді қолдану өкпе ісінуінің дамуы туралы хабарламалар санының артуымен қатар жүрді.

Миокард инфарктісінің профилактикасы

Амлодипинді (тәулігіне 2,5-10 мг), лизиноприлді (тәулігіне 10-40 мг) және хлорталидонды (тәулігіне 12,5-25 мг) «бірінші желі» препараты ретінде қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі АГ жұмсақ немесе орташа дәрежесі бар және ең болмағанда ЖИА қаупінің қосымша факторларының бірі бар пациенттерде зерттелді.

Амлодипин мен хлорталидон топтары арасында бағалаудың негізгі критерийі бойынша (ЖИА өліммен аяқталу жиілігінің біріктірілген көрсеткіші және миокард инфарктісі жиілігі) елеулі айырмашылықтар анықталған жоқ. Амлодипин тобындағы жүрек жеткіліксіздігінің даму жиілігі хлорталидон тобына қарағанда едәуір жоғары болды – сәйкесінше 10,2% және 7,7%. Амлодипин мен хлорталидон тобындағы өлім-жітімнің жалпы жиілігінің елеулі айырмашылықтары анықталған жоқ.

Периндоприл

Периндоприл-ангиотензин I ангиотензин II-ге (АӨФ тежегіші) айналдыратын ферменттің тежегіші. Ангиотензин өзгертуші фермент немесе кининаза II ангиотензин I ангиотензин II вазоконстрикторлы затқа айналуын және белсенді емес гептапептидке дейін вазодилатор әсері бар брадикининнің ыдырауын жүзеге асыратын экзопептидаза болып табылады.

АӨФ тежелуі қан плазмасындағы ангиотензин II концентрациясының төмендеуіне әкеледі, бұл қан плазмасындағы ренин белсенділігінің артуына («теріс кері байланыс» механизмі бойынша) және альдостерон секрециясының төмендеуіне әкеледі.

АӨФ брадикининді белсенсіздендіретіндіктен, АӨФ бәсеңдеуі айналымдағы және тіндік калликреин-кинин жүйесінің белсенділігінің артуымен қатар жүреді, бұл ретте простагландиндер жүйесі де іске қосылады. Бұл әсер АӨФ тежегіштерінің гипертензияға қарсы әсер ету механизмінің, сондай-ақ осы кластағы препараттардың (мысалы, жөтел) кейбір жағымсыз әсерлерін дамыту тетігінің бөлігі болып табылады.

Периндоприл белсенді метаболиттің, периндоприлаттың арқасында емдік әсерге ие. Басқа метаболиттер АӨФ *in vitro* тешегіштік әсер етпейді.

Клиникалық тиімділік және қауіпсіздік

Артериялық гипертензия

Периндоприл кез-келген ауырлық дәрежесіндегі АГ емдеуге арналған препарат болып табылады. Оны қолдану аясында "жату" және "тұру" жағдайында систолалық және диастолалық АҚ төмендеуі байқалады.

Периндоприл жалпы шеткері қантамырларының кедергісін азайтады, бұл жоғары АҚ төмендеуіне және ЖСЖ өзгертпестен шеткері қан ағымының жақсаруына әкеледі.

Әдетте, периндоприлді қабылдау бүйрек қан ағымын арттырады, шумақтық сүзіліс жылдамдығы өзгермейді.

Препараттың гипертензияға қарсы әсері бір рет ішке қабылдағаннан кейін 4-6 сағаттан соң шегіне жетеді және 24 сағат бойы сақталады.

Гипертензияға қарсы әсер бір рет ішке қабылдағаннан кейін 24 сағаттан соң ең жоғары гипертензияға қарсы әсердің шамамен 87-100% - ын құрайды.

АҚ төмендеуіне тез қол жетеді.

Емдік әсер емдеудің басталуынан 1 айдан аз уақыт өткен соң пайда болады және тахифилаксиямен қатар жүрмейді. Емдеуді тоқтату «рикошет» әсерін туындатпайды. Периндоприлдің тамырды кеңейтетін әсері бар, үлкен артериялардың серпімділігін және ұсақ артериялардың тамыр қабырғасының құрылымын қалпына келтіруге көмектеседі, сондай-ақ сол жақ қарыншаның гипертрофиясын азайтады.

Жүректің тұрақты ишемиялық ауруы (ЖИА)

Созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің СЖЖ клиникалық симптомдары жоқ тұрақты ЖИА бар пациенттерде (18 жастан асқан 12218 пациент) периндоприлді қолдану тиімділігі 4 жылдық зерттеу барысында зерттелді. Зерттеуге қатысушылардың 90% - ы бұрын жедел миокард инфарктісіне және/немесе реваскуляризация емшарасына шалдыққан.

Пациенттердің көпшілігі зерттелетін препараттан басқа, антиагреганттар, гиполипидемиялық дәрілер және бета-адреноблокаторларды қоса, стандартты ем алды. Тиімділіктің негізгі критерийі ретінде жүрек-қан тамырлар өлімін, өлімге әкелмейтін миокард инфарктісін және/немесе сәтті реанимациясы бар жүрек ұстамасын қамтитын біріктірілген соңғы нүкте таңдалды.

Күніне бір рет (10 мг периндоприл аргининге баламалы) 8 мг/тәулік дозада периндоприл третбутиламинмен емдеу біріктірілген соңғы нүктеге қатысты 1,9% абсолюттік қауіптің елеулі төмендеуіне алып келді, бұрын миокард инфарктісін және/немесе реваскуляризация емшарасын өткерген пациенттерде плацебо тобымен салыстырғанда абсолюттік қауіптің төмендеуі 2,2% - ды құрады.

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қосарлы блокадасы

АӨФ тежегішін және ангиотензин II (АРА II) рецепторының блокаторын қолданумен біріктірілген емнің екі клиникалық зерттеулерінің деректері бар.

Анамнезінде кардиоваскулярлық немесе цереброваскулярлық аурулары бар не нысана-ағзаның расталған зақымдануымен қоса жүретін 2 типті қант диабеті бар пациенттердің қатысуымен клиникалық зерттеу, сондай-ақ 2 типті қант диабеті және диабеттік нефропатиясы бар пациенттердің қатысуымен зерттеулер жүргізілді.

Осы зерттеулер біріктірілген емнің бүйрек және/немесе кардиоваскулярлық оқиғалардың пайда болуына және өлім көрсеткіштеріне айтарлықтай оң әсерін анықтаған жоқ, ал гиперкалиемияның, жедел бүйрек жеткіліксіздігінің және/немесе гипотензияның даму қаупі монотерапиямен салыстырғанда артты.

АӨФ және АРА II тежегіштерінің ұқсас топшілік фармакодинамикалық қасиеттерін назарға ала отырып, осы нәтижелерді АӨФ және АРА II тежегіштерінің кластары өкілдерінің кез келген басқа препараттардың өзара іс-қимылы үшін күтуге болады.

Осыған байланысты диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде АӨФ тежегіштерін ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен бірге қолдануға болмайды.

2 типті қант диабеті және созылмалы бүйрек ауруы немесе кардиоваскулярлық ауруы бар немесе осы аурулардың біріктірілімі бар пациенттерде алискиренді АӨФ немесе АРА II тежегішімен стандартты емге қосудың оң әсерін зерттеу бойынша клиникалық зерттеу деректері бар. Зерттеу қолайсыз нәтижелердің пайда болу қаупінің артуына байланысты мерзімінен бұрын тоқтатылды. Плацебо тобымен салыстырғанда алискирен қабылдайтын пациенттер тобында кардиоваскулярлық өлім мен инсульт жиі байқалды; сондай-ақ, жағымсыз әсерлер мен ерекше қызығушылықтың елеулі жағымсыз әсерлері (гиперкалиемия, гипотензия және бүйрек функциясының бұзылуы) плацебо тобына қарағанда алискирен тобында жиі тіркелді.

Амлодипин, периндоприл

АГ бар 40-тан 79 жасқа дейінгі пациенттерде амлодипинді периндоприлмен және атенололды бендрофлуметиазидпен біріктіріп ұзақ уақыт қолданғанда және қосымша қауіп факторларының кемінде үшеуімен тиімділігі зерттелді.

Тиімділікті бағалаудың негізгі критерийі - миокард инфарктісі (оның ішінде ауырусыз) жиілігінің және ЖИА өлімінің біріктірілген көрсеткіші.

Амлодипин/периндоприл тобындағы бағалаудың негізгі критерийінде қарастырылған асқынулардың жиілігі атенолол/бендрофлуметиазид тобына қарағанда 10% төмен болды, бірақ бұл айырмашылық статистикалық тұрғыдан сенімді болмады. Амлодипин/периндоприл тобында тиімділіктің қосымша критерийлерімен көзделген асқынулар жиілігінің сенімді төмендеуі байқалды (өлімге әкелетін және өлімге әкелмейтін жүрек жеткіліксіздігінен басқа).

5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері

Престанс дәрілік препаратын қолданған кезде периндоприл мен амлодипиннің сіңу шамасы монопрепараттарды қолданған кездегіден айтарлықтай ерекшеленбейді.

Амлодипин

Абсорбциясы

Ішке қабылдағаннан кейін амлодипин асқазан-ішек жолынан (АІЖ) баяу сіңеді. Абсолютті биожетімділік шамамен 64-80% құрайды. Тамақтану амлодипиннің биожетімділігіне әсер етпейді.

Таралуы

Қан плазмасындағы амлодипиннің ең жоғары концентрациясына препаратты ішке қабылдағаннан кейін 6-12 сағаттан соң қол жеткізіледі. Таралу көлемі - шамамен 21 л/кг. In vitro зерттеулерінде айналымдағы амлодипиннің шамамен 97,5% қан плазмасы ақуыздарымен байланысатыны көрсетілген.

Биотрансформациясы

Амлодипин бауырда метаболизденіп, белсенді емес метаболиттер түзеді.

Элиминациясы

Қан плазмасынан алынған соңғы $T_{1/2}$ амлодипин 35-50 сағ құрайды, бұл препаратты тәулігіне 1 рет қабылдауға мүмкіндік береді. Қабылданған амлодипин дозасының 10% өзгермеген түрде және 60% бүйрекпен - метаболиттер түрінде шығарылады. Амлодипин организмнен диализ арқылы шығарылмайды.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер және бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Препаратты қабылдаудан бастап амлодипиннің ең жоғары концентрациясына дейінгі уақыт егде жастағы және одан да жас пациенттерде ерекшеленбейді. Егде жастағы пациенттерде амлодипин клиренсінің баяулауы байқалады, бұл AUC астындағы ауданның ұлғаюына әкеледі. СЖЖ бар пациенттерде AUC және $T_{1/2}$ жоғарылауы осы жас тобы үшін болжамды шамаға сәйкес келеді.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде қан плазмасындағы амлодипин концентрациясының өзгеруі бүйрек жеткіліксіздігінің дәрежесімен байланысты болмайды. $T_{1/2}$ елеусіз өсуі мүмкін.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге амлодипинді қолдану туралы деректер шектеулі. Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде амлодипин клиренсінің төмендеуі байқалады, бұл $T_{1/2}$ және AUC шамамен 40 – 60% - ға ұлғаюына әкеледі.

Периндоприл

Абсорбциясы

Ішке қабылдаған кезде периндоприл тез сіңеді, қан плазмасындағы ең жоғары концентрацияға 1 сағат ішінде қол жеткізіледі, қан плазмасынан $T_{1/2}$ 1 сағатты құрайды. Тамақтану периндоприлдің периндоприлатқа айналуын баяулатады, осылайша биожетімділікке әсер етеді. Сондықтан препаратты тәулігіне 1 рет, таңертең, тамақ ішер алдында қабылдау керек.

Таралуы

Еркін периндоприлаттың таралу көлемі шамамен 0,2 л/кг құрайды. Периндоприлаттың қан плазмасы ақуыздарымен, негізінен АӨФ байланысы шамамен 20% құрайды және дозаға тәуелді.

Биотрансформациясы

Периндоприлдің фармакологиялық белсенділігі жоқ. Ішке қабылданған периндоприлдің жалпы санының шамамен 27% белсенді периндоприлат метаболиті түрінде қанға енеді. Периндоприлаттан басқа фармакологиялық белсенділігі жоқ тағы 5 метаболит түзіледі. Қан плазмасындағы периндоприлаттың ең жоғары концентрациясы ішке қабылдағаннан кейін 3-4 сағаттан соң жетеді.

Элиминациясы

Периндоприлат организмнен бүйрек арқылы шығарылады. Бос фракцияның соңғы $T_{1/2}$ шамамен 17 сағатты құрайды, сондықтан тепе-теңдік күйіне 4 күн ішінде қол жеткізіледі.

Дозаға тәуелділігі (тәуелсіздігі)

Қан плазмасындағы периндоприл концентрациясының оның дозасына сызықтық тәуелділігі бар.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер және жүрек және бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Периндоприлаттың шығарылуы егде жастағы пациенттерде, сондай-ақ жүрек және бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде баяулады (4.2-бөлімді қараңыз). Сондықтан пациенттердің осы топтарында қан плазмасындағы креатинин мен калий концентрациясын үнемі бақылау қажет.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Периндоприлаттың диализдік клиренсі 70 мл/мин құрайды.

Бауыр циррозы бар пациенттерде периндоприлдің фармакокинетикасы бұзылған: оның бауыр клиренсі 2 есе азаяды. Алайда, пайда болған периндоприлат мөлшері азаймайды, бұл дозаны түзетуді қажет етпейді (4.2 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Амлодипин

Репродуктивті уыттылығы

Егеуқұйрықтар мен тышқандардағы репродуктивті уыттылықты зерттеу буаздық кезеңінің ұлғаюын, туу ұзақтығының ұлғаюын және препаратты адам үшін ұсынылған ең жоғары мөлшерден шамамен 50 есе (мг/кг есептегенде) асатын дозаларда қолданғанда ұрпақтардың тіршілік қабілетінің төмендеуін көрсетті.

Фертильділіктің бұзылуы

Амлодипинді күніне 10 мг / кг дейінгі дозада қолданғанда (бұл мг/м² есептегенде адамға ұсынылатын ең жоғары 10 мг дозадан 8 есе* асады), амлодипинмен емделген егеуқұйрықтардағы фертильділікке әсері (жұптасқанға дейін еркектерде 64 күн ішінде және ұрғашыларында 14 күн ішінде) анықталмады. Еркектері амлодипин безилатын 30 күн бойы адамға арналған дозамен салыстырылатын дозада (мг/кг есептегенде) қабылдаған егеуқұйрықтарға жүргізілген тағы бір зерттеуде қан плазмасындағы фолликула ынталандыратын гормон мен тестостерон концентрациясының төмендеуі, сондай-ақ шәуһет тығыздығы мен жетілген сперматидтер мен Сертоли жасушаларының санының азаюы анықталды.

Канцерогенез, мутагенез

2 жыл бойы амлодипинді 0,5, 1,25 және 2,5 мг/кг/тәул. тәуліктік дозаны қамтамасыз ету үшін есептелген концентрацияларда қорегімен қосып қабылдаған егеуқұйрықтар мен тышқандарда канцерогенділік белгілері табылған жоқ. Ең жоғары доза (тышқандар үшін – мг/м² есептегенде ұсынылатын ең жоғары клиникалық дозаға 10 мг – ға ұқсас, ал егеуқұйрықтар үшін -2 есе* асатын) тышқандар үшін ең жоғары төзімді дозаға жақын болды, бірақ бұл егеуқұйрықтар үшін емес.

Мутагенезді зерттеу барысында гендік те, хромосомалық деңгейде де препаратты қолданумен байланысты әсерлер табылған жоқ.

* Пациенттің дене салмағына 50 кг есебімен.

Периндоприл

Созылмалы уыттылықты зерттеуде (егеуқұйрықтар мен маймылдарда) пероральді қабылдағанда нысаналы орган бүйрек болып табылады, бұзылулар қайтымды сипатта болады.

In vitro және in vivo зерттеулерде мутагендік байқалмады.

Репродуктивті уыттылықты зерттеу (егеуқұйрықтарда, тышқандарда, үй қояндарында және маймылдарда) эмбриоуыттылық немесе тератогенділік белгілерін анықтаған жоқ. Алайда, ангиотензин өзгертуші фермент тежегіштері класс ретінде ұрықтың кеш дамуына жағымсыз әсер етіп, ұрықтың өліміне және кеміргіштер мен үй қояндарында туа біткен бұзылуларға әкелетіні көрсетілді: бүйрек зақымдануы және перинаталдық және туғаннан кейінгі өлім-жітімнің өсуі байқалды. Еркектерінде де, ұрғашыларында да фертильділігінің бұзылуы анықталмады.

Препаратты егеуқұйрықтар мен тышқандарға ұзақ уақыт қолдану зерттеулерінде канцерогендік байқалмады.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

6.1 Қосымша заттардың тізбесі

Микрокристалды целлюлоза

Лактоза моногидраты

Магний стеараты

Сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы

6.2 Үйлесімсіздігі

Қатысты емес.

6.3 Жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі)

3 жыл.

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

29 немесе 30 таблеткадан тығыздығы төмен полиэтиленнен жасалған дозатормен және ылғал сіңіретін гелі (силикагелі) бар тығыздығы төмен полиэтиленнен жасалған қақпақпен жабдықталған полипропиленнен жасалған құтыға салынады.

1 құтыдан қосымша парақпен бірге алғаш ашылуын бақылаумен, картон қорапшаға салынады.

Стационарларға арналған қаптама:

30 таблеткадан тығыздығы төмен полиэтиленнен жасалған дозатормен және ылғал сіңіретін гелі (силикагелі) бар тығыздығы төмен полиэтиленнен жасалған қақпақпен жабдықталған полипропиленнен жасалған құтыға салынған.

3 құтыдан алғаш ашылуын бақылаумен, саны бірдей қосымша парақтармен бірге картон қорапшаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе препаратты қолданудан және препаратпен жасалатын басқа манипуляциялардан алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Ерекше талаптар жоқ.

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Франция

Лаборатории Сервье / Les Laboratoires Servier

92284 Франция, Сюрен Седекс, ул. Карно 50 / 50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

7.1. Тіркеу куәлігі ұстаушысының Одақ аумағындағы өкілі

Тұтынушылардың талаптарын мына мекенжайға жолдауға болады:

Ресей Федерациясы

«Сервье» АҚ

Мекенжайы: 125196, Мәскеу қ., Лесная көш.,

7 үй, 7/8/9 қабат

Тел.: +7 (495) 937 07 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Эл. пошта: servier.russia@servier.com

Қазақстан Республикасы және Қырғыз Республикасы

«Сервье Казахстан» ЖШС

Мекенжайы: 050020, Алматы қ., Достық даңғ. 310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. пошта: kazadinfo@servier.com

Беларусь Республикасы

Беларусь Республикасындағы «Les Laboratoires Servier» (Француз Республикасы) УАҚ өкілдігі

Мекенжайы: 220030, Минск қ. Мясников көш., 70, 303 кеңсе

Тел.: +375 (17) 306 54 55/56

Эл. пошта: OfficeBY@servier.com

Армения Республикасы

«Лаборатории Сервье» өкілдігі

Мекенжайы: 0002, Ереван қ., Кентрон, Амирян көш., 15, дүкен 100

Тел.: +374 (10) 50-50-74

Эл. пошта: pvarmenia@servier.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ЛП-№(000575)-(РГ-RU)

ЛП-№000575-ГП-BY

ЛП-№(000575)-(ГП-KG)

ЛП-№(000575)-(ГП-AM)

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕУ/ҚАЙТА ТІРКЕУ КҮНІ

Алғашқы тіркеу күні:

Ресей Федерациясында: 16.02.2022

Беларусь Республикасында: 04.10.2022

Қырғыз Республикасында: 02.12.2022

Армения Республикасы: 06.04.2023

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Престанс дәрілік препаратының жалпы сипаттамасын Еуразиялық экономикалық одақ «Интернет» ақпараттық-коммуникациялық желісінің <https://eec.eaeunion.org> порталынан қарауға болады.

Дата утверждения 18.02.2026
ЛП-№000575-ГП-KZ от 18.02.2026