



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ КОРДЕРИЯ® А

Торговое название препарата: Кордерия® А

Действующие вещества (МНН): периндоприл, амлодипин

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит:

активные вещества: периндоприла терт-бутиламин 4 мг, что эквивалентно 3,338 мг периндоприла, и амлодипина бесилат 6,935 мг, что эквивалентно 5 мг амлодипина; или периндоприла терт-бутиламин 4 мг, что эквивалентно 3,338 мг периндоприла, и амлодипина бесилат 13,87 мг, что эквивалентно 10 мг амлодипина;

или периндоприла терт-бутиламин 8 мг, что эквивалентно 6,676 мг периндоприла, и амлодипина бесилат 6,935 мг, что эквивалентно 5 мг амлодипина;

или периндоприла терт-бутиламин 8 мг, что эквивалентно 6,676 мг периндоприла, и амлодипина бесилат 13,87 мг, что эквивалентно 10 мг амлодипина;

вспомогательные вещества: лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; кросповидон; натрия гидрокарбонат; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ, комбинации. Ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов. Периндоприл и амлодипин.

Код АТХ: C09BB04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Периндоприл

Механизм действия

Периндоприл - ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензинпревращающий фермент АПФ). Преобразующий фермент, или киназа, - это экзопептидаза, которая делает возможным превращение ангиотензина и в сосудосуживающий ангиотензин II, а также вызывает распад вазодилатора брадикинина до неактивного гептапептида. Ингибирование АПФ приводит к уменьшению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что повышает активность ренина в плазме крови (за счет угнетения отрицательной обратной связи высвобождения ренина) и снижает секрецию альдостерона. Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, ингибирование АПФ также приводит к повышению активности циркулирующей и местной калликреинкининовой системы (и таким образом также приводит к активации системы простагландинов). Этот механизм действия обуславливает снижение артериального давления ингибиторами АПФ и частично отвечает за появление некоторых побочных эффектов (например, кашля).

Периндоприл действует через свой активный метаболит - периндоприлат. Другие же метаболиты не демонстрируют активности в ингибировании АПФ в экспериментальных условиях.

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

Периндоприл эффективно снижает артериальное давление при всех степенях артериальной гипертензии: легкой, умеренной и тяжелой; снижение систолического и диастолического артериального давления наблюдается как в положении пациента лежа, так и в положении стоя.

Периндоприл уменьшает сопротивление периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления. Вследствие этого увеличивается периферический кровоток без влияния на частоту сердечных сокращений.

Как правило, увеличивается и почечный кровоток, тогда как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) обычно не меняется.

Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4-6 часов после однократного приема и сохраняется не менее 24 часов: соотношение Т/Р (эффективность перед приемом следующей дозы/максимальная эффективность) периндоприла составляет 87-100%.

Артериальное давление снижается быстро. У пациентов, которые ответили на лечение, нормализация артериального давления происходит в течение месяца и сохраняется без возникновения тахифилаксии.

В случае прекращения применения периндоприла эффекта отмены не возникает.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Клинические исследования доказали, что периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами. Он улучшает эластичность крупных артерий и уменьшает соотношение толщины стенки к просвету сосуда у малых артерий.

Предотвращение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с документированной стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС)

EUROPA - это международное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование, которое длилось 4 года. 12218 взрослых пациентов были рандомизированы в группы: 6110 пациентов принимали 8 мг периндоприла тертбутиламина (что эквивалентно периндоприла аргинина 10 мг) и 6108 пациентов принимали плацебо. В исследовании принимали участие пациенты с подтвержденной ишемической болезнью сердца и без клинически подтвержденной сердечной недостаточности. В целом 90% пациентов перенесли в анамнезе инфаркт миокарда и/или операцию по реваскуляризации. Большинство пациентов в исследовании получала периндоприл в дополнение к стандартной терапии: дезагрегантами, гиполипидемическими лекарственными средствами и β -блокаторами.

Главными критериями оценки эффективности была комбинированная точка: сердечно-сосудистая летальность, нелетальный инфаркт миокарда и/или остановка сердца с последующим успешным запуском. Результатом терапии периндоприла тертбутиламином в дозе 8 мг один раз в сутки стало достоверное абсолютное уменьшение показателя первичной конечной точки исследования на 1,9 % (уменьшение относительного риска на 20 %, 95 % ДИ (доверительный интервал) [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

Амлодипин

Механизм действия

Амлодипин является ингибитором потока ионов кальция, относится к группе дигидропиридинов (блокатор медленных кальциевых каналов или антагонист ионов кальция) и блокирует трансмембранный поток ионов кальция к клеткам гладких мышц миокарда и сосудов.

Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкую мускулатуру сосудов. Точный механизм, с помощью которого амлодипин уменьшает проявления стенокардии, полностью не определен, но амлодипин уменьшает общую ишемию нагрузки благодаря таким действиям:

– амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузка). Поскольку частота сердечных сокращений не меняется, снижение нагрузки на сердце уменьшает потребление энергии миокардом и его потребность в кислороде;

– амлодипин также частично способствует расширению главных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда. Такая дилатация увеличивает поступление кислорода к миокарду у больных вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина один раз в сутки обеспечивает клинически выраженное снижение артериального давления в течение 24 часов как в положении пациента лежа, так и в положении стоя. Благодаря медленному началу действия амлодипин не вызывает острой гипотензии.

У пациентов со стенокардией прием амлодипина один раз в сутки увеличивает общее время физической нагрузки, время до возникновения приступа стенокардии и время до возникновения депрессии сегмента ST на 1 мм, снижает частоту приступов стенокардии и уменьшает потребность в применении нитроглицерина.

С приемом амлодипина не связаны никакие негативные метаболические проявления или изменения уровня липидов в плазме крови, поэтому его можно применять пациентам с астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Эффективность амлодипина в предотвращении клинических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) была оценена в независимом мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием 1997 пациентов - CAMELOT (Сравнение амлодипина с эналаприлом по ограничению случаев тромбоза). В течение 2 лет 663 пациента принимали амлодипин в дозе 5-10 мг, 673 пациента принимали эналаприл в дозе 10-20 мг и 655 пациентов принимали плацебо в дополнение к стандартной терапии статинами, β -блокаторами, диуретиками и аспирином. Основные результаты по эффективности приведены в таблице ниже. Результаты свидетельствуют о том, что лечение амлодипином было связано с меньшим количеством случаев госпитализации по поводу стенокардии и операций реваскуляризации у пациентов с ИБС.

Количество случаев значительных клинических результатов в исследовании CAMELOT

Частота кардиоваскулярных событий, количество (%)				Амлодипин против плацебо	
Результаты	Амлодипин	Плацебо	Эналаприл	Относительный риск (95 % ДИ)	p-значение
<i>Первичная конечная точка</i>					
Нежелательные кардиоваскулярные события	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,0)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<i>Отдельные составляющие</i>					
Коронарная реваскуляризация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Госпитализации по поводу стенокардии	51 (17,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нелетальный инфаркт миокарда	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсульт или транзиторная ишемическая атака	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15

Кардиоваскулярная летальность	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Остановка сердца с последующим запуском	0	4 (0,6)	1 (0,1)	-	0,04
Впервые выявленные заболевания периферических сосудов	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,5-13,4)	0,24

Сердечная недостаточность

Исследование гемодинамики и клинические исследования с контролем нагрузки с участием пациентов с сердечной недостаточностью функционального класса II-IV по классификации NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) показали, что амлодипин не приводил клинического ухудшения по результатам показателей переносимости физических нагрузок, фракцией выброса левого желудочка и клинической симптоматикой.

Целью плацебоконтролируемого исследования PRAISE была оценка влияния амлодипина на пациентов с сердечной недостаточностью функционального класса III-IV NYHA, принимавших дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ. Исследование показало, что применение амлодипина не повышает риска летальности или риска заболеваемости/летальности, связанных с сердечной недостаточностью.

PRAISE-2 - долговременное плацебоконтролируемое исследование. Цель исследования - оценить влияние амлодипина на пациентов с сердечной недостаточностью функционального класса III-IV NYHA без клинических симптомов или объективных данных, подтверждающих или лежащих в основе ишемической болезни. Пациенты, участвовавшие в исследовании, длительное время принимали ингибиторы АПФ, лекарственные средства дигиталиса и диуретики. Исследование показало, что амлодипин не влияет на общую кардиоваскулярную летальность. В рамках исследования прием амлодипина ассоциировался с повышением количества сообщений об отеке легких.

ALLHAT - исследование различных типов лечения для предупреждения сердечных приступов

Рандомизированное двойное слепое исследование заболеваемости/летальности ALLHAT (Антигипертензивное и гиполипидемическое лечение для профилактики сердечных приступов) проводили у пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертензией для сравнения современных терапевтических средств: амлодипина в дозе 2,5-10 мг/сутки (блокатор кальциевых каналов) или лизиноприла в дозе 10-40 мг/сутки (ингибитор АПФ) в качестве терапии первой линии и тиазидного диуретика хлорталидона в дозе 12,5-25 мг/сутки.

В исследовании принимали участие 33357 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 55 лет, которые наблюдались в среднем в течение 4,9 года. Пациенты имели хотя бы один дополнительный кардиоваскулярный фактор риска, в том числе предыдущий инфаркт миокарда или инсульт за > 6 месяцев до включения в исследование, или подтверждение другого атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (всего 51,5%), диабет II типа (36,1%), дислипидемию ЛВП (липопротеиды высокой плотности) <35 мг/дл (11,6 %), гипертрофию левого желудочка, которая была установлена на электрокардиограмме или во время эхокардиографии (20,9 %), курение (21,9 %).

Первичная конечная точка исследования была комбинированной и состояла из летальных осложнений ИБС или нелетального инфаркта миокарда. Статистически достоверной разницы по показателям первичной конечной точки между терапией на основе амлодипина и терапией на основе хлорталидона не выявлено: относительный риск 0,98, 95 % ДИ (0,90-1,07) $p = 0,65$. Что касается вторичных конечных точек, то частота возникновения сердечной недостаточности (составляющая комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки) была достоверно выше в группе, принимавшей амлодипин, по сравнению с группой, принимавшей хлорталидон (10,2 % против 7,7 %, относительный риск 1,38, 95% ДИ [1,25-1,52] $p < 0,001$). Однако не было отмечено достоверной разницы по летальности по любым причинам между терапией на основе амлодипина и терапией на основе хлорталидона (относительный риск 0,96, 95 % ДИ [0,89-1,02] $p = 0,20$).

Свойства, одинаковые для периндоприла и амлодипина

Исследование заболеваемости и летальности ASCOT-BLPA (Англо-скандинавское исследование кардиоваскулярных последствий - антигипертензивная ветвь) было проведено с участием 19257 пациентов в возрасте от 40 до 79 лет с гипертензией и наличием по меньшей мере 3 из следующих кардиоваскулярных факторов риска: гипертрофия левого желудочка (выявленная по данным ЭКГ или эхокардиографии), другие отклонения, выявленные на электрокардиограмме, сахарный диабет II типа, заболевания периферических артерий, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, мужской пол, возраст от 55 лет, микроальбуминурия или протеинурия, курение, соотношение уровня общего холестерина плазмы к холестерину липопротеидов высокой плотности (ЛВП) 6 и более, семейный анамнез раннего возникновения ИБС.

Основной целью исследования было оценить и сравнить долговременные влияния двух режимов антигипертензивной терапии на комбинированную конечную точку - нелетальный инфаркт миокарда (включая бессимптомный инфаркт миокарда) и летальные осложнения ишемической болезни сердца (ИБС), а именно - терапии амлодипином в комбинации с периндоприлом, который добавляли в случае необходимости снижения давления, по сравнению с терапией атенололом в комбинации с диуретиком бендрофлуметиазидом, который добавляли в случае необходимости снижения давления.

В конце исследования большинство пациентов (78 %, 14974 из 19242) получали по меньшей мере два антигипертензивных средства и только 15 % (1401 из 9634) и 9 % (857 из 9608) получали монотерапию амлодипином и атенололом соответственно.

Исследование было досрочно прекращено в среднем через 5,5 года наблюдений по решению Совета по мониторингу данных по безопасности (Data Safety Monitoring Board - DSMB), поскольку наблюдалась значительно выше летальность в группе, где применялась терапия на основе атенолола, по сравнению с группой применения амлодипина.

По результатам исследования отмечалось недостоверное снижение первичной конечной точки, состоящей из нелетального инфаркта миокарда (включая бессимптомный инфаркт миокарда) и летальных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), на 10 % в группе пациентов, которые применяли комбинацию амлодипин/периндоприл, по сравнению с группой атенолол/бендрофлуметиазид. Однако наблюдалось достоверное снижение всех показателей вторичных конечных точек (за исключением летальной и нелетальной сердечной недостаточности) в группе пациентов, получавших амлодипин/периндоприл.

Конечные точки

Вторичные конечные точки	Снижение относительного риска	95 % ДИ	p
Нелетальный инфаркт миокарда (кроме бессимптомного) + летальная ИБС	13 %	0,76-1,00	0,0458

Общая коронарная конечная точка	13 %	0,79-0,96	0,007
Коронарные события и вмешательства	16 %	0,78-0,90	< 0,0001
Летальность по всем причинам	11 %	0,81-0,99	0,0247
Сердечно-сосудистая летальность	24 %	0,65-0,90	0,0010
Летальный и нелетальный инсульт	23 %	0,66-0,89	0,0003
Летальная и нелетальная сердечная недостаточность	16 %	0,66-1,05	0,1257

Фармакокинетика

Скорость и степень всасывания периндоприла и амлодипина как отдельно, так и в составе фиксированной комбинации Кордерия® А достоверно не отличаются.

Периндоприл

Абсорбция

После перорального приема периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 часа. Период полураспада периндоприла в плазме крови составляет 1 час.

Периндоприл является пролекарством. 27% от общего количества принятого периндоприла достигает кровотока в виде активного метаболита - периндоприлата. Кроме активного метаболита периндоприлата, лекарственное средство образует 5 метаболитов, которые являются неактивными. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема.

Прием пищи уменьшает превращение периндоприла в периндоприлат, следовательно, уменьшается его биодоступность, поэтому суточную дозу периндоприла терт-бутиламина рекомендуется принимать однократно утром перед едой.

Распределение

Отмечается линейная зависимость между дозой периндоприла и его концентрацией в плазме крови. Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет примерно 0,2 л/кг.

Связывание периндоприлата с белками плазмы крови составляет 20%, главным образом с ангиотензинпревращающим ферментом, но этот показатель является дозозависимым.

Выведение

Периндоприлат выводится с мочой. Период окончательного полувыведения несвязанной фракции составляет примерно 17 часов. Стадия равновесной концентрации в плазме крови наступает через 4 дня от начала лечения.

Выведение периндоприлата замедляется у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью (см. раздел «Особые указания»). Поэтому обычное медицинское наблюдение будет включать частый мониторинг уровня креатинина и калия.

Печеночная недостаточность

Диализный клиренс периндоприлата-70 мл/мин.

Кинетика периндоприла изменяется у больных циррозом печени: печеночный клиренс периндоприла уменьшается вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата не уменьшается. Следовательно, таким больным не нужно корректировать дозу (см. раздел «Особые указания»).

Амлодипин

Абсорбция, распределение, связывание с белками плазмы крови

После перорального приема терапевтических доз амлодипина он хорошо всасывается и достигает максимальной концентрации в крови через 6-12 часов после приема. Абсолютная биодоступность составляет от 64 до 80 %. Объем распределения составляет примерно 21 л/кг. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что примерно 97,5% циркулирующего в крови амлодипина связывается с белками плазмы крови.

Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Биотрансформация/выведение

Период полувыведения из плазмы крови составляет примерно 35-50 часов, что позволяет назначать лекарственное средство один раз в сутки.

Амлодипин главным образом метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. 60 % метаболитов выводится с мочой и 10 % - в неизменном виде.

Пациенты пожилого возраста

Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови у больных пожилого возраста и младших пациентов является одинаковым. У пациентов пожилого возраста отмечается тенденция к снижению клиренса амлодипина и, соответственно, увеличение показателя AUC и периода полувыведения. Повышение показателей AUC и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовало возрастным особенностям исследуемых пациентов.

Печеночная недостаточность

Существует очень ограниченное количество клинических данных по применению амлодипина пациентам с нарушением функции печени. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижается - это приводит к удлинению периода полувыведения и повышению показателя AUC примерно на 40-60 %.

Показания к применению

Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (если необходимо лечение периндоприлом и амлодипином).

Способ применения и дозы

Для перорального применения.

Взрослым следует назначать 1 таблетку в сутки однократно, желательно утром перед приемом пищи. Таблетка не подлежит разделению.

Дозу следует подбирать индивидуально для каждого пациента с учетом показаний для применения, течения заболевания и показателей артериального давления.

Максимальная суточная доза - 1 таблетка лекарственного средства Кордерия® А 8 мг/10 мг в сутки.

Относительно пациентов из групп риска см. раздел «Особые указания».

Пациенты с нарушением функции почек и пациенты пожилого возраста (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Выведение периндоприлата снижается у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов пожилого возраста, поэтому во время лечения необходимо проводить частый контроль уровня креатинина и калия.

Кордерия® А можно назначать пациентам с клиренсом креатинина ≥ 60 мл/мин и не следует назначать пациентам с клиренсом креатинина < 60 мл/мин. Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор дозы каждого из компонентов лекарственного средства отдельно.

При условии хорошей переносимости дозировка амлодипина является одинаковой для младших пациентов и пациентов пожилого возраста. Для пациентов пожилого возраста рекомендован обычный режим дозирования, но повышать дозу необходимо с осторожностью.

Концентрация амлодипина в плазме крови не зависит от степени нарушения функции почек.

Амлодипин не выводится во время диализа.

Нарушение функции печени (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Отсутствуют рекомендации по дозировке для пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени, поэтому подбирать дозу нужно осторожно, начинать терапию следует с самых низких доз (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»). Для выбора оптимальной начальной и поддерживающей дозы лекарственного средства пациентам с нарушением функции печени необходимо отдельно подбирать дозу амлодипина и периндоприла. Исследование фармакокинетики амлодипина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не проводили. Пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени прием амлодипина следует начинать с самых низких доз, которые повышают постепенно.

Побочные действия

Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщалось при отдельном применении периндоприла и амлодипина, являются: отеки, сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения), искажение вкуса (дисгевзия), парестезия, нарушение зрения (включая двоение), звон в ушах, вертиго, пальпитация, приливы, гипотензия (и связанные с ней симптомы), одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение ритма дефекации, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отек суставов (отек лодыжек), спазмы мышц, повышенная утомляемость, астения.

Во время клинических исследований и/или послерегистрационного применения периндоприла и амлодипина отдельно наблюдались нижеприведенные побочные реакции, которые классифицированы согласно словарю стандартизированной медицинской терминологии MedDRA по системам организма с такой частотой возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (нельзя определить по имеющейся информации).

Инфекции и инвазии: ринит (нечасто - амлодипин; очень редко - периндоприл).

Со стороны эндокринной системы: синдром неадекватной секреции антидиуретических гормонов (СНСАДГ) (редко - периндоприл).

Со стороны системы крови и лимфатической системы: эозинофилия (нечасто* - периндоприл); лейкопения/нейтропения (очень редко - амлодипин и периндоприл) (см. раздел «Особые указания»); агранулоцитоз или панцитопения (очень редко - периндоприл) (см. раздел «Особые указания»); тромбоцитопения (очень редко - амлодипин и периндоприл) (см. раздел «Особые указания»); энзимоспецифическая гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (очень редко - периндоприл) (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность (очень редко - амлодипин; нечасто - периндоприл).

Со стороны обмена веществ и метаболизма: гипогликемия (нечасто* - периндоприл) (см. разделы «Особые указания» и «Лекарственные взаимодействия»); гиперкалиемия, исчезающая после отмены лекарственного средства (нечасто* - периндоприл) (см. раздел «Особые указания»); гипонатриемия (нечасто* - периндоприл); гипергликемия (очень редко - амлодипин).

Со стороны психики: бессонница (нечасто - амлодипин); нарушения настроения (включая тревожность) (нечасто - амлодипин и периндоприл); депрессия (нечасто - амлодипин, нечасто* - периндоприл); нарушение сна (нечасто - периндоприл).

Со стороны нервной системы: сонливость (особенно в начале лечения) (часто - амлодипин; нечасто* - периндоприл); головокружение (особенно в начале лечения) (часто - амлодипин и периндоприл); головная боль (особенно в начале лечения) (часто - амлодипин и периндоприл); искажение вкуса (дисгевзия) (нечасто - амлодипин; часто - периндоприл); тремор (нечасто - амлодипин); гипестезия (нечасто - амлодипин); парестезия (нечасто -

амлодипин; часто - периндоприл); обморок (нечасто - амлодипин; нечасто* - периндоприл); спутанность сознания (редко - амлодипин; очень редко - периндоприл); гипертонус (очень редко - амлодипин); периферическая нейропатия (очень редко - амлодипин); цереброваскулярные события могут возникать вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска (очень редко - периндоприл) (см. раздел «Особые указания»); экстрапирамидные расстройства (экстрапирамидный синдром) (частота неизвестна - амлодипин).

Со стороны органов зрения: нарушение зрения (часто - амлодипин и периндоприл); двоение (часто - амлодипин).

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: звон в ушах (нечасто - амлодипин; часто - периндоприл); вертиго (часто - периндоприл).

Со стороны сердца: пальпитация (часто - амлодипин; нечасто* - периндоприл); тахикардия (нечасто* - периндоприл); стенокардия (очень редко - периндоприл) (см. раздел «Особые указания»); инфаркт миокарда может возникать вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска (очень редко - амлодипин и периндоприл) (см. раздел «Особые указания»); аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий) (нечасто - амлодипин; очень редко - периндоприл).

Со стороны сосудов: приливы (часто - амлодипин); гипотензия (и связанные с ней симптомы) (нечасто - амлодипин; часто - периндоприл); приливы (редко* - периндоприл); васкулит (очень редко - амлодипин; нечасто* - периндоприл); феномен Рейно (частота неизвестна - периндоприл).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка (часто - амлодипин и периндоприл); кашель (нечасто - амлодипин; часто - периндоприл); бронхоспазм (нечасто - периндоприл); эозинофильная пневмония (очень редко - периндоприл).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: гиперплазия десен (очень редко - амлодипин); боль в животе (часто - амлодипин и периндоприл); тошнота (часто - амлодипин и периндоприл); рвота (нечасто - амлодипин; часто - периндоприл); диспепсия (часто - амлодипин и периндоприл); изменение ритма дефекации (часто - амлодипин); сухость во рту (нечасто - амлодипин и периндоприл); диарея (часто - амлодипин и периндоприл); запор (часто - амлодипин и периндоприл); панкреатит (очень редко - амлодипин и периндоприл); гастрит (очень редко - амлодипин).

Со стороны гепатобилиарной системы: гепатит, желтуха (очень редко - амлодипин); цитолитический или холестатический гепатит (очень редко - периндоприл) (см. раздел «Особые указания»); повышение уровня печеночных ферментов (преимущественно вызванные холестазом) (очень редко - амлодипин).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: ангионевротический отек Квинке (очень редко - амлодипин); ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани (очень редко - амлодипин; нечасто - периндоприл) (см. раздел «Особые указания»); мультиформная эритема (очень редко - амлодипин и периндоприл); алопеция (нечасто - амлодипин); пурпура (нечасто - амлодипин); обесцвечивание кожи (нечасто - амлодипин); гипергидроз (нечасто - амлодипин и периндоприл); зуд (нечасто - амлодипин; часто - периндоприл); сыпь, экзантема (нечасто - амлодипин; часто - периндоприл); крапивница (нечасто - амлодипин и периндоприл) (см. раздел «Особые указания»); реакции фоточувствительности (очень редко - амлодипин; нечасто* - периндоприл); пемфигоид (нечасто* - периндоприл); усиление симптомов псориаза (редко - периндоприл); синдром Стивенса-Джонсона (очень редко - амлодипин); эксфолиативный дерматит (очень редко - амлодипин); токсический эпидермальный некролиз (частота неизвестна - амлодипин).

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: отек суставов (отек лодыжек) (часто - амлодипин); артралгия (нечасто - амлодипин; нечасто* - периндоприл);

миалгия (нечасто - амлодипин; нечасто* - периндоприл); спазмы мышц (часто - амлодипин и периндоприл); боль в спине (нечасто - амлодипин).

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение мочеиспускания, никтурия, поллакиурия (частое мочеиспускание) (нечасто - амлодипин); почечная недостаточность (нечасто - периндоприл); острая почечная недостаточность (редко - периндоприл); анурия/олигурия (редко* - периндоприл).

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: эректильная дисфункция (нечасто - амлодипин и периндоприл); гинекомастия (нечасто - амлодипин).

Общие расстройства и реакции в месте введения: отеки (очень часто - амлодипин); периферические отеки (нечасто* - периндоприл); повышенная утомляемость (часто - амлодипин); боль в грудной клетке (нечасто - амлодипин; нечасто* - периндоприл); астения (часто - амлодипин и периндоприл); боль (нечасто - амлодипин); недомогание (нечасто - амлодипин; нечасто* - периндоприл); гипертермия (нечасто* - периндоприл).

Результаты лабораторных исследований: увеличение массы тела, уменьшение массы тела (нечасто - амлодипин); повышение уровня мочевины в крови (нечасто* - периндоприл); повышение уровня креатинина в крови (нечасто* - периндоприл); повышение уровня билирубина в крови (редко - периндоприл); повышение уровня печеночных ферментов (редко - периндоприл); снижение уровня гемоглобина и гематокрита (очень редко - периндоприл).

Повреждения, отравления и осложнения при проведении процедур: падение (нечасто* - периндоприл).

*Частота была рассчитана по данным спонтанных сообщений о побочных реакциях, выявленных в ходе клинических исследований.

Противопоказания

Связанные с периндоприлом:

- повышенная чувствительность к периндоприлу или к любым другим ингибиторам АПФ;
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ;
- врожденный или идиопатический ангионевротический отек;
- беременность или планирование беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими действующее вещество алискирен, пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²) (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»);
- одновременное применение с сакубитрилом/валсартаном. Кордерия® А не применять ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы «Особые указания» и «Лекарственные взаимодействия»);
- экстракорпоральные методы лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»);
- значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел «Особые указания»).

Связанные с амлодипином:

- тяжелая артериальная гипотензия;
- повышенная чувствительность к амлодипину или к производным дигидропиридина;
- шок, включая кардиогенный шок;
- обструкция выхода из левого желудочка (например, стеноз аорты тяжелой степени);
- сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда с нестабильной гемодинамикой.

Связанные с лекарственным средством Кордерия® А:

- все вышеупомянутые противопоказания, связанные с отдельными компонентами фиксированной комбинации Кордерия® А;
- повышенная чувствительность к любому вспомогательному веществу.

Лекарственные взаимодействия

Взаимодействия, связанные с периндоприлом

Данные клинических исследований свидетельствуют, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена ассоциируется с более высокой частотой побочных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением одного лекарственного средства, влияющего на РААС (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Лекарственные средства, повышающие риск развития ангионевротического отека. Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку это повышает риск развития ангионевротического отека. Начинать применение сакубитрила/валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR, (например сиролимусом, еверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вильдаглиптином) может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию.

Уровень калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, но у некоторых пациентов, применяющих лекарственное средство Кордерия® А, может возникнуть гиперкалиемия. Некоторые лекарственные средства или терапевтические классы лекарственных средств могут вызвать гиперкалиемию, а именно: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (например спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), гепарины, иммуносупрессоры, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, подобно амилориду. Одновременный прием указанных лекарственных средств повышает риск возникновения гиперкалиемии. Поэтому одновременное применение лекарственного средства Кордерия® А с вышеупомянутыми лекарственными средствами не рекомендуется. Если одновременное применение этих веществ необходимо, их следует применять с осторожностью и проводить частый мониторинг калия в сыворотке крови.

Одновременное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)

Алискирен. У пациентов, больных сахарным диабетом, или пациентов с нарушенной функцией почек риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения функции почек и сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности повышается.

Экстракорпоральные методы лечения. Экстракорпоральные методы лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием определенных мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например, полиакрилонитриловых) и аферез липопротеидов низкой плотности с применением декстрана сульфата, повышают риск развития анафилактических реакций тяжелой степени (см. раздел «Противопоказания»). В случае необходимости проведения такого лечения следует рассмотреть возможность использования диализной мембраны другого типа или применения другого класса антигипертензивных средств.

Не рекомендуется одновременное применение (см. раздел «Особые указания»)

Алискирен. У любых других пациентов, как и у больных сахарным диабетом или пациентов с нарушенной функцией почек, риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения функции почек и кардиоваскулярной заболеваемости и летальности повышается.

По опубликованным данным известно, что у пациентов с установленным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина сопровождалось повышением частоты возникновения артериальной гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и ухудшением функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией лекарственными средствами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (то есть комбинация ингибитора АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II) может быть применена в индивидуальных случаях с тщательным контролем функции почек, уровня калия и артериального давления.

Эстрамустин. Существует риск увеличения частоты возникновения побочных реакций, таких как ангионевротический отек (ангиоэдема).

Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид и другие), соли калия. Возникновение гиперкалиемии (возможно, летальной) особенно у пациентов с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемический эффект). Указанные лекарственные средства не рекомендованы для одновременного применения с периндоприлом (см. раздел «Особые указания»). Однако если одновременное назначение этих веществ необходимо, их следует применять с осторожностью и проводить частый контроль калия плазмы крови. Относительно применения спиронолактона при сердечной недостаточности см. подраздел «Лекарственные средства, одновременное назначение с которыми требует особого внимания».

Литий. Одновременный прием лития и ингибиторов АПФ не рекомендуется из-за возможности обратимого увеличения концентрации лития в сыворотке крови и, соответственно, повышения его токсичности (тяжелой нейротоксичности). Однако если необходимость такой комбинации является обоснованной, нужно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственные средства, одновременное назначение с которыми требует особого внимания

Сахароснижающие средства (инсулин, пероральные сахароснижающие средства). Эпидемиологические исследования предполагают, что одновременное применение ингибиторов АПФ и сахароснижающих средств (инсулин, пероральные сахароснижающие средства) может привести к усилению сахароснижающего эффекта с риском развития гипогликемии. Чаще всего этот феномен может возникать в первые недели комбинированного лечения и в случае почечной недостаточности.

Диуретики. У пациентов, принимающих диуретики, и особенно у тех, у кого нарушен водно-электролитный баланс, возможно чрезмерное снижение артериального давления после начала лечения ингибитором АПФ. Вероятность развития гипотензивного эффекта снижается в случае отмены диуретика, повышения объема циркулирующей крови или потребления соли перед началом терапии периндоприлом, которую следует начинать с низких доз с постепенным повышением. При артериальной гипертензии, когда предварительно назначенный диуретик мог вызвать недостаточность воды/электролитов, его необходимо отменить перед началом лечения ингибитором АПФ (в таких случаях прием диуретика может быть возобновлен со временем) или назначить ингибитор АПФ в низкой дозе с постепенным ее повышением. При застойной сердечной недостаточности на фоне приема диуретика прием ингибитора АПФ следует начинать с минимальной дозы, возможно, после снижения дозы диуретика. В любом случае необходимо контролировать функцию почек (уровень креатинина) в течение первых недель лечения ингибитором АПФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон).

Особого внимания требует одновременное применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки с низкими дозами ингибитора АПФ. В случае несоблюдения рекомендаций по назначению такой комбинации существует риск возникновения гиперкалиемии (возможно, летальной) при лечении пациентов с сердечной недостаточностью II-IV класса NYHA и фракцией выброса <40%, которые ранее лечились ингибитором АПФ и петлевым диуретиком. Перед назначением такой комбинации следует удостовериться в отсутствии гиперкалиемии и нарушения функции почек. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг калиемии и креатининемии еженедельно во время первого месяца лечения и ежемесячно в дальнейшем.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), в том числе ацетилсалициловая кислота ≥ 3 г в сутки.

Возможно ослабление антигипертензивного эффекта при одновременном применении ингибиторов АПФ с НПВС, такими как: ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы ЦОГ-2, неселективные НПВС. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС может привести к повышению риска ухудшения функции почек, в том числе вероятности развития острой почечной недостаточности, повышение уровня калия в плазме крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек в анамнезе. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, в частности пациентам пожилого возраста. У пациентов необходимо восстановить водный баланс и контролировать функцию почек в начале лечения такой комбинацией и периодически в течение лечения.

Лекарственные средства, одновременное назначение с которыми требует внимания Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Золото. При одновременном применении ингибиторов АПФ, включая периндоприл, и инъекционных лекарственных средств золота (натрия ауротиомалат) редко могут возникнуть реакции, подобные тем, что возникают при применении нитратов (покраснение лица, приливы, тошнота, рвота и гипотензия).

Взаимодействия, связанные с амлодипином

Не рекомендуется одновременное применение

Дантролен (инфузия). В экспериментальных исследованиях после применения верапамила и дантролена внутривенно наблюдались фибрилляция желудочков сердца с летальным исходом и кардиоваскулярный коллапс в сочетании с гиперкалиемией. Учитывая возможность возникновения гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного назначения антагонистов кальция, таких как амлодипин, пациентам со злокачественной гипертермией и пациентам, у которых допускается наличие злокачественной гипертермии.

Лекарственные средства, одновременное применение с которыми требует особой осторожности

Индукторы CYP3A4. При одновременном применении с известными индукторами CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может изменяться. Поэтому во время и после одновременного применения с индукторами CYP3A4 следует контролировать артериальное давление и проводить коррекцию дозы, в частности в случае применения с индукторами сильного действия CYP3A4 (например, рифампицин, зверобой [*hypericum perforatum*])

Ингибиторы CYP3A4. Одновременное применение амлодипина с высокоактивными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторами протеаз, азольными противогрибковыми средствами, макролидами, такими как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиаземом) может вызывать повышение концентрации амлодипина. Клиническое проявление вышеупомянутых фармакокинетических изменений может быть более выраженным у пациентов пожилого возраста. В таких случаях необходимо проводить клинический мониторинг и корректировать дозу. Существует повышенный риск возникновения гипотензии у

пациентов, принимающих кларитромицин в комбинации с амлодипином. Таким пациентам рекомендовано тщательное наблюдение.

Лекарственные средства, одновременное назначение с которыми требует внимания

При применении амлодипина с другими лекарственными средствами с антигипертензивными свойствами возможен аддитивный антигипертензивный эффект.

Такролимус. В случае одновременного назначения с амлодипином существует риск повышения уровня такролимуса в крови. Во избежание токсического воздействия такролимуса необходимо контролировать его уровень в крови и в случае необходимости подбирать его дозу пациентам, которым добавляется амлодипин.

Ингибиторы механистической мишени рапамицина (mTOR). Такие ингибиторы mTOR, как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами CYP3A. Амлодипин относится к ингибиторам CYP3A слабого действия. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может увеличивать концентрацию ингибиторов mTOR.

Циклоспорин. Исследования взаимодействия циклоспорина и амлодипина с участием здоровых добровольцев или других людей не проводили. Исключение составляют пациенты после трансплантации почки, у которых наблюдались колебания концентрации циклоспорина с повышением в среднем от 0 % до 40 %. У пациентов после трансплантации почки, принимающих амлодипин и циклоспорин, следует контролировать уровень циклоспорина в крови и в случае необходимости уменьшить дозу циклоспорина.

Симвастатин. Применение амлодипина в дозе, кратной 10 мг, в комбинации с 80 мг симвастатина приводило к 77 %-го увеличения концентрации симвастатина по сравнению с его приемом в монотерапии. Пациентам следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг в сутки.

Другие комбинации. В клинических исследованиях по взаимодействиям доказано, что амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина.

Не рекомендуется применять амлодипин вместе с грейпфрутом или грейпфрутовым соком, поскольку у некоторых пациентов биодоступность может увеличиваться, что приведет к усилению гипотензивного эффекта.

Взаимодействия, связанные с фиксированной комбинацией Кордерия® А

Лекарственные средства, одновременное применение с которыми требует особой осторожности

Баклофен усиливает антигипертензивный эффект. Следует контролировать артериальное давление, а в случае необходимости - проводить коррекцию дозы.

Лекарственные средства, одновременное назначение с которыми требует внимания

Антигипертензивные средства (такие как бета-блокаторы) и вазодилататоры. Одновременное применение этих средств может усилить гипотензивный эффект периндоприла и амлодипина; одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или с другими вазодилататорами может вызвать дальнейшее снижение артериального давления, поэтому их следует назначать с осторожностью.

Кортикостероиды, тетракозактид ослабляют антигипертензивный эффект (из-за задержки воды и солей).

Альфа-блокаторы (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин) усиливают антигипертензивный эффект и повышают риск возникновения ортостатической гипотензии.

Амифостин может усиливать антигипертензивный эффект амлодипина.

Трициклические антидепрессанты/антипсихотропные средства/анестетики усиливают антигипертензивный эффект и повышают риск возникновения ортостатической гипотензии.

Особые указания

Все предостережения по применению отдельных компонентов лекарственного средства касаются и фиксированной комбинации Кордерия® А.

Особые предостережения по применению периндоприла

Гиперчувствительность/ангионевротический отек. Во время применения ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, сообщали о редких случаях возникновения ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел «Побочные действия»). Ангионевротический отек может возникнуть в любое время во время лечения. В таких случаях необходимо срочно прекратить прием лекарственного средства Кордерия® А и установить необходимое наблюдение за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов. Когда отек распространяется только на зону лица и губ, состояние пациента обычно улучшается без лечения; назначение антигистаминных лекарственных средств может быть полезным для уменьшения симптомов.

Ангионевротический отек, связанный с отеком гортани, может привести к летальному исходу. В случае, когда отек распространяется на язык, голосовую щель или гортань с вероятным возникновением обструкции дыхательных путей, необходимо срочное проведение неотложной терапии, которая может включать введение адреналина и/или поддержание проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под постоянным медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, который не был связан с приемом ингибиторов АПФ, могут иметь повышенный риск возникновения ангионевротического отека при приеме ингибиторов АПФ (см. раздел «Противопоказания»).

Во время лечения ингибиторами АПФ сообщалось о редких случаях возникновения интестинальной ангиоэдемы. У таких пациентов отмечалась абдоминальная боль (с тошнотой и рвотой или без них); в некоторых случаях предыдущего ангионевротического отека лица не наблюдалось и уровень С-1 эстеразы был в норме. Диагноз интестинальной ангиоэдемы был установлен во время компьютерной томографии или ультразвукового исследования, или во время хирургического вмешательства. После отмены ингибитора АПФ симптомы ангионевротического отека исчезали. Во время проведения дифференциального диагноза абдоминальной боли, возникающей у пациентов на фоне приема ингибиторов АПФ, необходимо учитывать возможность возникновения интестинальной ангиоэдемы (см. раздел «Побочные действия»).

Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. раздел «Противопоказания»). Начинать применение сакубитрила/валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. В случае прекращения лечения сакубитрилом/валсартаном терапию периндоприлом нужно начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы «Противопоказания» и «Лекарственные взаимодействия»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (НЭП) (например рацекадотрилом), ингибиторами mTOR (например сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вильдаглиптином) может повысить риск развития ангионевротического отека (например отека дыхательных путей или языка, с нарушением функции дыхания или без) (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Следует с осторожностью начинать лечение рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вильдаглиптином) у пациентов, которые уже применяют ингибиторы АПФ.

Анафилактикоидные реакции во время плазмафереза липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Сообщали о редких случаях возникновения опасных для жизни анафилактикоидных

реакций у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время проведения плазмафереза ЛНП с использованием декстрасульфата. Развития анафилактоидных реакций можно избежать, если перед проведением каждого плазмафереза временно прекращать лечение ингибиторами АПФ.

Анафилактоидные реакции во время десенсибилизирующей терапии. Сообщали о возможности возникновения анафилактоидных реакций у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующего лечения лекарственными средствами, содержащими пчелиный яд. Этих реакций можно избежать, если временно прекратить применение ингибиторов АПФ, но реакции могут возникнуть снова при неосторожном возобновлении лечения.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, были зарегистрированы случаи нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других факторов риска нейтропения возникает редко. Периндоприл следует назначать очень осторожно пациентам с коллагенозами, во время терапии иммуносупрессорами, аллопурином или прокаинамидом или при сочетании этих отягощающих факторов, особенно если есть нарушение функции почек. У некоторых из таких пациентов отмечалось развитие серьезных инфекционных заболеваний, иногда - резистентных к интенсивной антибиотикотерапии. Если периндоприл необходимо назначать таким пациентам, рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Также пациенты должны знать, что необходимо сообщать о любом проявлении инфекционного заболевания (боль в горле, лихорадка).

Реноваскулярная гипертензия. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки во время лечения ингибиторами АПФ повышается риск возникновения артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел «Противопоказания»). Применение диуретиков может быть благоприятным фактором. Снижение функции почек может сопровождаться лишь незначительными изменениями уровня креатинина в сыворотке крови даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Существуют данные, что одновременный прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск возникновения гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендована (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Если лечение с одновременным применением двух блокаторов РААС считается абсолютно необходимым, оно может происходить только под наблюдением специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и артериального давления. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Первичный альдостеронизм. Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не отвечают на лечение антигипертензивными лекарственными средствами, которые действуют путем угнетения ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому таким пациентам применять данное лекарственное средство не рекомендуется.

Меры предосторожности при применении периндоприла

Гипотензия. Ингибиторы АПФ могут вызвать резкое снижение артериального давления. Симптоматическая гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной гипертензией и чаще возникает у пациентов с гиповолемией, например при терапии диуретиками, во время бессолевой диеты, при гемодиализе, диарее или рвоте, или у пациентов с тяжелой ренин-зависимой гипертензией (см. разделы «Лекарственные взаимодействия» и «Побочные действия»). Пациентам с высоким риском возникновения симптоматической гипотензии, а также пациентам с ишемической болезнью сердца или с

цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение артериального давления может вызвать развитие инфаркта миокарда или инсульта, во время лечения лекарственным средством Кордерия® А следует тщательно контролировать артериальное давление, функцию почек, а также концентрацию калия в сыворотке крови. При возникновении гипотензии пациента необходимо перевести в горизонтальное положение и при необходимости ввести внутривенно 0,9% раствор хлорида натрия. Транзиторная гипотензия в начале лечения не является противопоказанием для дальнейшего приема лекарственного средства, который обычно можно продолжать после восстановления объема циркулирующей крови и нормализации артериального давления.

Стеноз аортального и митрального клапанов/гипертрофическая кардиомиопатия. Ингибиторы АПФ следует назначать с осторожностью пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выхода из левого желудочка (аортальный стеноз или гипертрофическая кардиомиопатия).

Нарушение функции почек. При наличии почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз каждого из компонентов лекарственного средства (см. раздел «Способ применения и дозы»). Рутинный мониторинг уровня калия и креатинина в крови является частью обычной медицинской практики для пациентов с нарушением функции почек (см. раздел «Побочные действия»). На фоне приема ингибиторов АПФ у некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки возможно обратимое повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. Это более характерно для пациентов с почечной недостаточностью. Наличие реноваскулярной гипертензии повышает риск возникновения тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, у которых до начала лечения не было выявлено реноваскулярных заболеваний, развивалось повышение мочевины крови и креатинина сыворотки крови, обычно незначительное и временное, особенно когда периндоприл назначали одновременно с диуретиком. Это более характерно для пациентов с уже существующим нарушением функции почек.

Печеночная недостаточность. Редко прием ингибиторов АПФ был связан с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и развивается в скоротечный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм возникновения этого синдрома неизвестен. Пациенты, у которых на фоне приема ингибитора АПФ развивается желтуха или значительно повышается уровень печеночных энзимов, должны прекратить прием ингибитора АПФ и получить соответствующее медицинское обследование и лечение (см. раздел «Побочные действия»).

Расовые особенности. Ингибиторы АПФ чаще вызывают возникновение ангионевротического отека у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл менее эффективно снижает артериальное давление у пациентов негроидной расы с гипертензией, чем у представителей других рас, что, возможно, объясняется низким уровнем ренина в плазме крови таких пациентов.

Кашель. Сообщали о возникновении кашля во время приема ингибиторов АПФ. Этот кашель является непродуктивным, длительным и прекращается после отмены лекарственного средства. Кашель, вызванный приемом ингибиторов АПФ, должен быть частью дифференциального диагноза кашля.

Хирургическое вмешательство/анестезия. При хирургическом вмешательстве или при проведении анестезии, особенно при применении анестетика, который приводит к снижению артериального давления, Кордерия® А может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторного высвобождения ренина. Лекарственное средство следует отменить за один день до хирургического вмешательства. Если развилась гипотензия и считается, что она вызвана именно этим механизмом, состояние больного можно нормализовать увеличением объема циркулирующей крови.

Гиперкалиемия. У некоторых пациентов на фоне приема ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, отмечалось увеличение концентрации калия в сыворотке крови. Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку подавляют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек этот эффект обычно незначителен. К факторам риска возникновения гиперкалиемии относятся: почечная недостаточность или снижение функции почек, возраст более 70 лет, сахарный диабет, интеркуррентные состояния, такие как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), с пищевыми добавками, содержащими калий, или заменителями соли с калием, или прием других лекарственных средств, вызывающих повышение концентрации калия в сыворотке крови (гепарин, котримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол), и особенно антагонистов альдостерона или блокаторов рецепторов ангиотензина. Применение пищевых добавок, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков или заменителей соли с калием, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызвать возникновение серьезной, иногда летальной аритмии. Пациентам, которые применяют ингибиторы АПФ, следует с осторожностью применять калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина, а также проводить тщательный мониторинг уровня калия в сыворотке крови и функции почек. Если одновременное применение периндоприла и любого из вышеупомянутых веществ считается целесообразным, их следует применять с осторожностью и часто контролировать уровень калия в сыворотке крови (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Пациентам с сахарным диабетом, которые принимают пероральные сахароснижающие средства или получают инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень гликемии в течение первого месяца терапии ингибиторами АПФ (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Меры предосторожности при применении амлодипина

Безопасность и эффективность применения амлодипина в состоянии гипертонического криза доказано не было.

Сердечная недостаточность. Таким пациентам назначать амлодипин следует с осторожностью. В длительном плацебоконтролируемом исследовании с участием пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени (III-IV функциональных классов NYHA) при применении амлодипина частота случаев развития отека легких была выше по сравнению с применением плацебо (см. раздел «Фармакодинамика»). Антагонисты кальция, включая амлодипин, необходимо назначать с осторожностью пациентам с застойной сердечной недостаточностью, потому что они могут повышать риск развития кардиоваскулярных событий и летального исхода в будущем.

Печеночная недостаточность. У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина является удлиненным, а значение AUC - высоким; рекомендации по дозировке не определены. Поэтому лечение амлодипином необходимо начинать с самых низких доз и с осторожностью как при инициации лечения, так и при повышении доз. Пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени может потребоваться постепенный подбор доз и тщательный мониторинг.

Пациенты пожилого возраста. Повышать дозу пациентам пожилого возраста нужно с осторожностью (см. разделы «Фармакодинамика» и «Способ применения и дозы»).

Почечная недостаточность. Таким пациентам амлодипин можно применять в обычных дозах. Колебания концентрации амлодипина в плазме крови не зависят от степени почечной недостаточности. Амлодипин не выводится во время диализа.

Предостережения по применению лекарственного средства Кордерия® А
Вспомогательные вещества

В состав лекарственного средства входит *лактоза*, поэтому пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, общим дефицитом лактазы не рекомендуется его назначать.

Взаимодействия

Одновременное применение лития, калийсберегающих лекарственных средств, пищевых добавок, содержащих калий, или дантролена с лекарственным средством Кордерия® А не рекомендовано (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Ограничения к применению пациентов детского возраста

Препарат Кордерия® А не рекомендуется назначать детям и подросткам младше 18 лет из-за отсутствия исследований с участием этой группы пациентов.

Применение в период беременности или кормления грудью

Применение лекарственного средства Кордерия® А противопоказано в период беременности.

Применение лекарственного средства Кордерия® А не рекомендовано в период кормления грудью. В случае необходимости применения лекарственного средства кормление грудью следует прекратить.

Беременность

Периндоприл. Применение ингибиторов АПФ противопоказано в период беременности. Убедительных эпидемиологических доказательств тератогенного риска при применении ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности нет; однако нельзя исключать небольшое повышение этого риска. В случае если продолжение лечения ингибиторами АПФ считается обязательным, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные антигипертензивные лекарственные средства, которые имеют подтвержденную безопасность применения в период беременности. Если в период лечения подтверждается беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения беременным. Известно, что прием ингибиторов АПФ во время II и III триместров беременности приводит к фетотоксичности (нарушение функции почек, маловодие, замедление формирования костной ткани черепа) и к неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если же ингибиторы АПФ принимали со II триместра беременности, рекомендовано ультразвуковое обследование функций почек и строения черепа новорожденного. За новорожденными, чьи матери в период беременности принимали ингибиторы АПФ, следует наблюдать для своевременного выявления и коррекции артериальной гипотензии.

Амлодипин. Безопасность применения амлодипина беременными женщинами установлено не было. В исследованиях на животных токсическое влияние на репродуктивность наблюдалось при введении высоких доз. Применение лекарственного средства в период беременности рекомендовано только в случае отсутствия более безопасного альтернативного лечения и когда заболевание имеет больший риск для беременной и плода.

Кормление грудью

Периндоприл. Не рекомендовано применение периндоприла в период кормления грудью в связи с отсутствием данных. Во время кормления грудью желательно назначить альтернативное лечение с более исследованным профилем безопасности, особенно во время кормления новорожденного или недоношенного младенца.

Амлодипин. Амлодипин проникает в грудное молоко. Доза, полученная младенцем, оценивалась на межквартильной основе и находится в диапазоне 3-7% с максимальным значением 15% от принятой матерью дозы. Влияние амлодипина на младенцев неизвестно. Решение о продлении/прекращении кормления грудью или продолжении/прекращении лечения амлодипином следует принимать, принимая во внимание пользу от кормления грудью для ребенка и пользу от лечения амлодипином для матери.

Фертильность

Периндоприл. Влияние на репродуктивную функцию или фертильность отсутствует.

Амлодипин. Об обратимых биохимических изменениях в головке сперматозоида сообщали у некоторых пациентов, которые лечились блокаторами кальциевых каналов. Клинические данные о потенциальном влиянии амлодипина на фертильность недостаточны. Известно, что в исследовании на крысах было выявлено побочное действие на фертильность самцов.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Исследования о влиянии лекарственного средства Кордерия® А на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами не проводили. Амлодипин может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Возможно нарушение реакции водителя в случае возникновения головокружения, головной боли, слабости, утомляемости или тошноты. Рекомендовано быть осторожными, особенно в начале лечения.

Передозировка

О случаях передозировки лекарственного средства Кордерия® А не сообщалось. Данные относительно сознательной передозировки *амлодипина* ограничены.

Симптомы: по имеющимся данным предполагают, что прием очень больших доз может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и умеренному возникновению рефлекторной тахикардии. Сообщали о выраженной, возможно, длительной системной гипотензии и шоке с летальным исходом. Редко сообщали о развитии некардиогенного отека легких как следствие передозировки амлодипина, который может развиваться отсрочено (через 24-48 часов после приема) и требовать искусственной вентиляции легких. Провоцирующими факторами могут быть ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузку жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса.

Лечение: клинически выраженная гипотензия, вызванная передозировкой амлодипина, требует активной кардиоваскулярной помощи, в частности частого мониторинга функции сердца и респираторной функции, предоставление пациенту горизонтального положения с поднятием нижних конечностей, и требует внимательного слежения за объемом циркулирующей крови и мочевыделением.

Назначение вазоконстриктора может быть полезным для восстановления тонуса сосудов и артериального давления, если отсутствуют противопоказания. Внутривенное введение кальция глюконата может помочь устранению последствий блокады кальциевых каналов. В некоторых случаях целесообразно промывание желудка. Исследование с участием добровольцев продемонстрировало, что прием активированного угля через 2 часа после приема 10 мг амлодипина снижает скорость абсорбции амлодипина в организме. В системном кровообращении амлодипин имеет высокий уровень связывания с белками крови, поэтому гемодиализ не эффективен.

Информация о передозировке *периндоприла* является ограниченной. При передозировке ингибиторов АПФ могут возникнуть гипотензия, циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, пальпитация, брадикардия, головокружение, тревожность и кашель.

При передозировке рекомендуется внутривенное введение раствора хлорида натрия 0,9%. В случае возникновения гипотензии пациенту необходимо придать горизонтальное положение. Следует рассмотреть возможность проведения инфузии с ангиотензином II и/или внутривенного введения катехоламинов. Периндоприл может быть выведен из системного кровообращения с помощью гемодиализа (см. раздел «Особые указания»). При возникновении устойчивой к лечению брадикардии возможно применение искусственного водителя ритма. Необходим постоянный мониторинг основных показателей жизнедеятельности, уровня концентрации электролитов и креатинина в сыворотке крови.

Форма выпуска

По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

АО «Фармак». Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 63.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

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

Представительство АО «Фармак» в Узбекистане.

Республика Узбекистан, 100170, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Зиелилар 12а, 1/2

Тел.: +998 (55) 512-77-13

e-mail: info@farmak.ua