ЛП-№(008228)-(РГ-RU) от 16.06.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амлодипин + Периндоприл-СЗ, 5 мг + 4 мг, таблетки
Амлодипин + Периндоприл-СЗ, 10 мг + 4 мг, таблетки
Амлодипин + Периндоприл-СЗ, 5 мг + 8 мг, таблетки
Амлодипин + Периндоприл-СЗ, 10 мг + 8 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин + периндоприл.

Амлодипин + Периндоприл-СЗ, 5 мг + 4 мг, таблетки
Каждая таблетка содержит 5 мг амлодипина (в виде безилата) и 4 мг периндоприла (в виде эрбумина).

Амлодипин + Периндоприл-СЗ, 10 мг + 4 мг, таблетки
Каждая таблетка содержит 10 мг амлодипина (в виде безилата) и 4 мг периндоприла (в виде эрбумина).

Амлодипин + Периндоприл-СЗ, 5 мг + 8 мг, таблетки
Каждая таблетка содержит 5 мг амлодипина (в виде безилата) и 8 мг периндоприла (в виде эрбумина).

Амлодипин + Периндоприл-СЗ, 10 мг + 8 мг, таблетки
Каждая таблетка содержит 10 мг амлодипина (в виде безилата) и 8 мг периндоприла (в виде эрбумина).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Амлодипин + Периндоприл-СЗ, 5 мг + 4 мг, таблетки
Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические с фаской.

Амлодипин + Периндоприл-СЗ, 10 мг + 4 мг, таблетки
Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические с фаской и риской с одной стороны. Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

Амлодипин + Периндоприл-СЗ, 5 мг + 8 мг, таблетки
Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические с фаской.

Амлодипин + Периндоприл-СЗ, 10 мг + 8 мг, таблетки
Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические с фаской и риской с одной стороны. Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Амлодипин + Периндоприл-СЗ 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 Амлодипин + Периндоприл-СЗ не предназначен для начальной терапии.
Доза лекарственного препарата Амлодипин + Периндоприл-СЗ подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: амлодипина и периндоприла у пациентов с АГ и/или ИБС.
При терапевтической необходимости доза лекарственного препарата Амлодипин + Периндоприл-СЗ 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 Амлодипин + Периндоприл-СЗ может быть назначен пациентам с клиренсом креатинина (КК) равным или превышающим 60 мл/мин. Лекарственный препарат Амлодипин + Периндоприл-СЗ 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 Амлодипин + Периндоприл-СЗ не следует назначать детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения амлодипина и периндоприла у данных групп пациентов в виде комбинированной терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам, к другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (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 м^2 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) < 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 Амлодипин + Периндоприл-СЗ 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 Амлодипин + Периндоприл-СЗ.

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 реакций 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 увеличивается. 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 этих симптомов прием лекарственного препарата Амлодипин + Периндоприл-СЗ 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 или для лечения его 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 применением 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 развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях, без предшествующего

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости, ультразвукового исследования (УЗИ) или в момент хирургического вмешательства. Симптомы проходили после прекращения применения 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 сакубитрил + валсартан

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.).

Анафилактоидные 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 анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактоидные реакции при проведении процедур десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых). У этих же пациентов анафилактоидной реакции удавалось избежать путем временной отмены ингибиторов АПФ, а при случайном приеме периндоприла анафилактоидная 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 у таких пациентов рекомендуется периодически контролировать лейкоциты в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 АРА 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 АРА 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 ОЦК, 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 Амлодипин + Периндоприл-СЗ. Подобный подход применяется и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к ИМ 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 ОЦК при помощи 0,9 % раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата Амлодипин + Периндоприл-СЗ. После восстановления ОЦК 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 амлодипина и периндоприла (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 переходящее. 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 развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При проявлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ 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 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 поддержать АД путем восполнения ОЦК.

Гиперкалиемия
Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, нарушение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация ХСН, метаболический ацидоз), совместное применение калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, 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.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.).

Амлодипин + Периндоприл-СЗ

Особые указания, касающиеся амлодипина и периндоприла, относятся и к лекарственному препарату Амлодипин + Периндоприл-СЗ.

Лекарственные взаимодействия
Совместное применение лекарственного препарата Амлодипин + Периндоприл-СЗ с препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями или дантроленом не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

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 *(Hypericum perforatum)*.

Ингибиторы изофермента CYP3A4
Совместное применение амлодипина и сильных либо умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4, например, 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 периндоприл 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 трансплатации 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, 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 м^2 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактоидных 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 сакубитрил + валсартан

Совместное применение периндоприла с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказано, так как подавление неприлизина на фоне совместного применении 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 $м^2$ 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 нежелательных реакций, 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. подраздел ниже «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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 ингибиторами АПФ, включая периндоприл, может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии ингибиторами АПФ, включая периндоприл, а также назначением ингибиторов АПФ, включая периндоприл, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

(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.

Амлодипин + Периндоприл-СЗ

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 амлодипина и периндоприла. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 I 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 I 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 установлении 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 и III триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 реакции на фертильность у самцов.

Периндоприл

Не выявлено влияние периндоприла на репродуктивную функцию или фертильность.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые нежелательные реакции при приеме амлодипина и периндоприла 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 амлодипина и периндоприла, 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 (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Сводная таблица нежелательный реакций, связанных с применением комбинации амлодипина и периндоприла

Системно-органный класс	**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	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 метаболизма и питания	гипогликемия (см. разделы 4.4. и 4.5.)	–	нечасто*
	гиперкалиемия, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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
	гастрит	очень редко	–
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	гепатит, желтуха	очень редко	–
	цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел 4.4.)	–	очень редко
	повышение активности «печеночных» ферментов (наиболее часто в сочетании с холестазом)	очень редко	–
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	отек Квинке (ангионевротический отек)	очень редко	–
	ангионевротический 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
	реакция фоточувствительности	очень редко	нечасто*
	пемфигоид	–	нечасто*
	обострение псориаза	–	редко
	синдром Стивенса-Джонсона	очень редко	–
	эксфолиативный дерматит	очень редко	–
	токсический эпидермальный некролиз	частота неизвестна	–

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Информация о передозировке препаратом у человека отсутствует.

Амлодипин

Информация о передозировке амлодипином ограничена.

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

Лечение: выраженное снижение АД, вызванное передозировкой амлодипином, 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 периндоприлом у человека ограничены.

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

Рекомендуемое 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 часов. 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 проведении 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.
Результаты долгосрочных исследований у пациентов с ХСН III и IV функционального класса по классификации NYHA без клинических симптомов ИБС или объективных данных, свидетельствующих о наличии ИБС, на фоне приема стабильных доз ингибиторов АПФ, сердечных гликозидов и диуретиков показали, что прием амлодипина не оказывает влияния на показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. У данной популяции пациентов применение амлодипина сопровождалось увеличением количества сообщений о развитии отека легких.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 нежелательных реакций препаратов данного класса (например, кашля).

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту, периндоприлату. Другие метаболиты не оказывают ингибирующего действия на АПФ *in vitro*.

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

Периндоприл является препаратом для лечения АГ любой степени тяжести. На фоне его применения отмечается снижение как систолического, так и диастолического АД в положении «лежа» и «стоя».

Периндоприл уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к снижению повышенного АД и улучшению периферического кровотока без изменения ЧСС.

Как правило, прием периндоприла увеличивает почечный кровоток, СКФ при этом не изменяется.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов.

Антигипертензивное действие через 24 часа после однократного приема внутрь составляет около 87–100 % от максимального антигипертензивного эффекта.

Снижение АД достигается достаточно быстро.

Терапевтический эффект наступает менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахифилаксией. Прекращение лечения не вызывает эффекта «рикошета».

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Эффективность применения периндоприла у пациентов (12218 пациентов старше 18 лет) со стабильной ИБС без клинических симптомов ХСН изучались в ходе 4-летнего исследования.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 1 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 клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ и 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 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 АРА 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 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 атенолола 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

5.2. Фармакокинетические свойства

Величина абсорбции амлодипина и периндоприла при применении лекарственного препарата Амлодипин + Периндоприл-СЗ существенно не отличается от таковой при применении монопрепаратов.

Амлодипин

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

Распределение
Максимальная концентрация (C_{max}) амлодипина в плазме крови достигается через 6–12 часов после приема препарата внутрь. Объём распределения – примерно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* было показано, что около 97,5 % циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови.

Биотрансформация
Амлодипин биотрансформируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Элиминация
Конечный $T_{1/2}$ амлодипина из плазмы крови составляет 35–50 часов, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. 10 % принятой дозы амлодипина выводится в неизменном виде, 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 C_{max} 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 печеночной недостаточностью
Данные о применении амлодипина пациентами с печеночной недостаточностью ограничены. У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдается снижение клиренса амлодипина, что приводит к увеличению $T_{1/2}$ и AUC приблизительно на 40–60 %.

Периндоприл

Абсорбция
После приема внутрь периндоприл быстро всасывается, C_{max} в плазме крови достигается в течение 1 часа. $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет 1 час.
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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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. C_{max} 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 часов, поэтому равновесное состояние достигается в течение 4 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 в пожилом возрасте, 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 печеночной недостаточностью
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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 АПФ, 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 102
карбоксиметилкрахмал натрия
крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500)
натрия гидрокарбонат
магния стеарат
кремния диоксид коллоидный безводный (аэросил безводный)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.
По 30 таблеток в банки полимерные типа БП из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.
Каждую банку, флакон, 3, 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.
Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27928
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
НАО «Северная звезда»
Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2
Тел/факс: +7 (495) 137-80-22
Электронная почта: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
НАО «Северная звезда»
Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмоловское, гп. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4, к. 1
Тел/факс: +7 (812) 309-21-77
Электронная почта: safety@ns03.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Амлодипин + Периндоприл-СЗ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: https://eec.eaeunion.org/